

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Tierexperimentelle Untersuchungen

über den Einfluß von

Viren auf die Wundheilung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Hans Jürgen Lewitzka

aus

Garmisch - Partenkirchen

München 1974

Mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. W. L. Brückner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.12.1975



1. Einleitung und Inhaltsverzeichnis	1
2. Zusammenfassung - Einleitung in das Thema	2
3. Einleitung, Zusammenfassung und Thema	3
4. Zusammenfassung	4
5. Zusammenfassung	5
6. Zusammenfassung	6
7. Zusammenfassung	7
8. Zusammenfassung	8
9. Zusammenfassung	9
10. Zusammenfassung	10
11. Zusammenfassung	11
12. Zusammenfassung	12
13. Zusammenfassung	13
14. Zusammenfassung	14
15. Zusammenfassung	15
16. Zusammenfassung	16
17. Zusammenfassung	17
18. Zusammenfassung	18
19. Zusammenfassung	19
20. Zusammenfassung	20
21. Zusammenfassung	21
22. Zusammenfassung	22
23. Zusammenfassung	23
24. Zusammenfassung	24
25. Zusammenfassung	25
26. Zusammenfassung	26
27. Zusammenfassung	27
28. Zusammenfassung	28
29. Zusammenfassung	29
30. Zusammenfassung	30
31. Zusammenfassung	31
32. Zusammenfassung	32
33. Zusammenfassung	33
34. Zusammenfassung	34
35. Zusammenfassung	35
36. Zusammenfassung	36
37. Zusammenfassung	37
38. Zusammenfassung	38
39. Zusammenfassung	39
40. Zusammenfassung	40
41. Zusammenfassung	41
42. Zusammenfassung	42
43. Zusammenfassung	43
44. Zusammenfassung	44
45. Zusammenfassung	45
46. Zusammenfassung	46
47. Zusammenfassung	47
48. Zusammenfassung	48
49. Zusammenfassung	49
50. Zusammenfassung	50
51. Zusammenfassung	51
52. Zusammenfassung	52
53. Zusammenfassung	53
54. Zusammenfassung	54
55. Zusammenfassung	55
56. Zusammenfassung	56
57. Zusammenfassung	57
58. Zusammenfassung	58
59. Zusammenfassung	59
60. Zusammenfassung	60
61. Zusammenfassung	61
62. Zusammenfassung	62
63. Zusammenfassung	63
64. Zusammenfassung	64
65. Zusammenfassung	65
66. Zusammenfassung	66
67. Zusammenfassung	67
68. Zusammenfassung	68
69. Zusammenfassung	69
70. Zusammenfassung	70
71. Zusammenfassung	71
72. Zusammenfassung	72
73. Zusammenfassung	73
74. Zusammenfassung	74
75. Zusammenfassung	75
76. Zusammenfassung	76
77. Zusammenfassung	77
78. Zusammenfassung	78
79. Zusammenfassung	79
80. Zusammenfassung	80
81. Zusammenfassung	81
82. Zusammenfassung	82
83. Zusammenfassung	83
84. Zusammenfassung	84
85. Zusammenfassung	85
86. Zusammenfassung	86
87. Zusammenfassung	87
88. Zusammenfassung	88
89. Zusammenfassung	89
90. Zusammenfassung	90
91. Zusammenfassung	91
92. Zusammenfassung	92
93. Zusammenfassung	93
94. Zusammenfassung	94
95. Zusammenfassung	95
96. Zusammenfassung	96
97. Zusammenfassung	97
98. Zusammenfassung	98
99. Zusammenfassung	99
100. Zusammenfassung	100

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T

	Seite
A. Einleitung und Aufgabenstellung	3
B. Wundheilung - Einführung in die Thematik	4
Historisches, Problemstellung und Begründung der Arbeit	
C. Material und Methodik	10
I. Material	10
1. Übersicht über die verwendeten Viren	10
2. Beschreibung der verwendeten Viren	10
a. Allgemeines	10
b. Herpesvirus suis I	11
c. Alphavirus Sindbis	13
d. Orthopoxvirus commune	15
e. REO-Virus	17
f. Mäuse-Sarkom-Virus	19
g. Adeno-Virus	20
3. Herkunft der verwendeten Viren	21
4. Kontroll-Lösung	22
5. Übersicht über die verwendeten Versuchstiere	22
6. Herkunft der verwendeten Versuchstiere	23
II. Methodik	24
D. Eigene Untersuchungen	26
I. Versuchsreihen	26
1. Allgemeines	26
2. Versuchsreihen A, B, C	26
3. Versuchsreihe D	28

	Seite
4. Versuchsreihen E, F, G	28
5. Versuchsreihe H	30
6. Versuchsreihe I	30
7. Versuchsreihe K	30
II. Ergebnisse	31
1. Heilungsverlauf	31
a. Versuchsreihen A, B, C	31
b. Versuchsreihe D	34
c. Versuchsreihen E, F, G	35
d. Versuchsreihe H	41
e. Versuchsreihe I	41
f. Versuchsreihe K	42
2. Histologie	42
E. Diskussion	44
I. Gegenüberstellung klinischer Beobachtg.	44
II. Eigene Ergebnisse - Besprechung, Kritik, Lücken	46
F. Zusammenfassung	49
G. Literaturverzeichnis	50
H. Anhang	69
I. Abbildungen	69
II. Danksagung	81
III. Lebenslauf	83

A. EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Wundversorgung, Wundbehandlung und Wundheilung zählen zu den ältesten Forschungsgebieten der Medizin. Ebenso alt sind die Bestrebungen, Ursachen von Wundheilungsstörungen zu erkennen, um entsprechende Gegenmaßnahmen ergreifen zu können.

Eine der häufigsten Ursachen von Wundheilungsstörungen sind bakterielle Infektionen. Es wird jedoch auch eine Reihe von Heilungsstörungen beobachtet, für die keine bakteriellen Erreger verantwortlich gemacht werden können.

Auf Anregung von Herrn Privatdozent Dr. W. L. Brückner, Oberarzt an der Chirurgischen Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. F. Holle) der Universität München, habe ich mir die Aufgabe gestellt, einen möglichen Einfluß von Viren auf die Wundheilung zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden mehrere Serien von Tierexperimenten durchgeführt, bei denen künstlich gesetzte Wunden mit virushaltigen Lösungen infiziert wurden. Der Heilungsverlauf wurde protokollarisch und fotografisch dokumentiert. Zur Erfassung möglicher bakterieller Superinfektionen wurden Abstriche mikrobiologisch untersucht. Ferner wurden exzidierte Wunden histologisch untersucht.

B. WUNDHEILUNG - EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK

Historisches, Problemstellung und Begründung der Arbeit

"Mit der Wunde, ihrer Behandlung und ihrer Heilung beginnt die Allgemeine Chirurgie - sie ist der Ausgangspunkt. Die scheinbar einfache Frage nach der Wundheilung führt so zu einem großen Felde wissenschaftlicher Forschung, chirurgischer Arbeit und ärztlicher Pflicht" (Hans v. SEEMEN, 1939)

Uralt sind die Bestrebungen der Chirurgie, eine störungsfreie Wundheilung zu erreichen. Die ganze Entwicklung hier beschreiben zu wollen, würde bedeuten, eine Geschichte der Chirurgie zu verfassen. Daher möchte ich hier nur einige Marksteine in der Geschichte der Wundheilung erwähnen.

Systematische Wundbehandlung ist bekannt seit dem Vorliegen von Aufzeichnungen, z.B. in den Hochkulturen des Zweistromlandes (Keilschrifttexte in Ninive) oder Ägyptens (Papyrus Eber, Papyrus Smith).

Die Entwicklung der Ansichten über die Vorgänge bei der Wundheilung wird in vier große Epochen eingeteilt (HERNANDEZ-RICHTER, STRUCK, 1970). Die erste große Epoche ist die klassische Zeit einschließlich GALEN-Medizin und Mittelalter:

Im sog. "Corpus Hippocraticum" wird sehr großer Wert auf eine Vermeidung jeglicher Berührung von frischen Wunden gelegt. HIPPOKRATES (466-377 v. Chr.) unterscheidet bereits eine Heilung der Wunde ohne Eiterung von einer mit Eiterung und Neubildung von Fleisch. Die bis zum Ende des Mittelalters geltenden Grundlagen der Wundheilung wurden von C. CELSUS (25 v. - 45 n. Chr.) und GALEN (129-199) gelegt.

Die zweite große Epoche der Erforschung der Wundheilung war im 17. bis 18. Jahrhundert, also zu der Zeit, nachdem W. HARVEY (1578 - 1657) den Blutkreislauf entdeckt hatte. "Vasa et fibrae" werden als elementare Teilchen des Körpers bezeichnet, welche für die Wundheilung von Bedeutung sind (BOERHAAVE, 1713 - s. C. BRUNNER, 1916). Eine Heilung "erster Intention", die ohne Bindemittel durch einfache Vereinigung der Wundränder ohne Narbenbildung abläuft wird unterschieden von einer Heilung "zweiter Intention", welche vier Stadien durchläuft: Gerinnung, Eiterbildung, Abnahme der Eiterbildung und Saftlieferung für gutes Fleisch, schließlich Narbenbildung (J.L. PETIT, 1774 - s. C. BRUNNER, 1916).

Gegen Ende des 18. Jahrhunderts tritt die Diskussion um die Vorgänge der Wundheilung in ein neues Stadium, das eng verbunden ist mit experimentellen Untersuchungen von PLUMENBACH und v. HALLER. Dieser erklärt die Neubildung von Zellgewebe durch einen gelatinösen Saft, der von den

Gefäßen austritt und in eine gallertige Masse übergeht. Sehr genaue Darstellungen über die Wundheilung und die dabei ablaufenden Vorgänge finden sich bei dem englischen Chirurgen HUNTER (1794). COOPER stellt etwa zur gleichen Zeit den Satz auf: "Keine Wunde heilt ohne Entzündung".

Diese Beobachtungen und Forschungsergebnisse leiten über zur dritten großen Epoche in der Geschichte der Wundheilung, die im 19. Jahrhundert wesentlich durch zellularpathologische Vorstellungen bestimmt wurde. "Alle Gewebe entstehen aus Zellen, welche aus formlosem, geronnenem Bildungsmaterial hervorgehen (SCHWANN, 1838). VIRCHOW (1855) erkennt, daß Zellen nicht aus plastischer Lymphe oder Fibrin entstehen, sondern daß das Bindegewebe selbst der allgemeine Keimstoff ist.

Die vierte Epoche in der Erforschung der Vorgänge bei der Wundheilung stellt unser Jahrhundert dar. Sie ist durch genaueste Untersuchungen biochemischer Vorgänge charakterisiert. Die Bedeutung der Mukopolysaccharide, der Glykosaminoglykane wird erkannt (MEYER, 1938, JEANLOZ, 1960). Der Aufbau des wichtigsten Faser- und Gerüstproteins, des Kollagens, wird erforscht (SCHMITT, GROSS et al., 1954; REICH, 1966; RICH und CRICK, 1955). Die Stoffwechselvorgänge normalen und entzündeten Gewebes werden genau untersucht (WOESSNER, 1968; WILLOUGHBY, SPECTOR, 1968; RAEKALLIO, 1965; HOUCK, 1968; ZEDERFELDT, 1964).

" Nach wie vor bleibt die aktuellste aller Fragen bei Wundheilungsstörungen die nach der Vorbeugung und Behandlung

der Wundinfektion " (BLOCK, 1959). Marksteine in den Bemühungen, Ursachen der Wundinfektionen zu erkennen und folglich zu vermeiden, waren in den letzten 100 Jahren: Die Forderung nach Händedesinfektion durch SEMMELWEISS, der Karbolspray LISTERs, die Entdeckungen PASTEURs und KOCHs, die zur Entwicklung von Antisepsis und Asepsis führten und die eng verbunden sind mit den Namen NEUBER, SCHIMMELBUSCH und v. BERGMANN.

Als Ursachen für eine gestörte Wundheilung werden heute lokale Faktoren, allgemeine Faktoren und endogen oder exogen bedingte Stoffwechselveränderungen angesehen (HERNANDEZ-RICHTER, STRUCK, 1970).

Zu den ursächlichen Faktoren einer exogen bedingten Stoffwechselstörung werden z.B. Antibiotika, Hormone, Zytostatika, Sulfonamide, Infusionen, Eiweißmangel, Verbrennung, Strahlenschädigung, mechanische Einwirkung etc. gezählt.

Endogen bedingte Stoffwechselstörungen, die ggf. zu einer Störung der Wundheilung führen können, sind u.a. Sklerodermie, Bindegewebskrankheiten, hormonelle Anomalien, Leber- und Fibrinstoffwechselschädigung.

Unter dem Oberbegriff "allgemeine Faktoren" werden Allgemeininfektionen, maligne Tumoren und genetisch bedingte Stoffwechselstörungen zusammengefaßt.

Hauptursachen für eine gestörte Wundheilung sind jedoch lokale Faktoren: Hämatome, Serome, sowie vor allen Dingen

lokale Infektionen. Nach C. BRUNNER (1916) wird zwischen Mono- und Polyinfektionen unterschieden, dazu tritt noch die sog. zusammengesetzte Mischinfektion (HELLNER, 1952). HELLNER (1952) bietet eine kurze Übersicht über die Erreger und Gewebsreaktionen bei chirurgischen Wundinfektionen:

Pyogene Erreger (Staphylokokken, Streptokokken, Koli, Pneumokokken, Gonokokken, Pyocyaneus und Typhusbakterien) führen zu Rötung, Hitze, Schwellung und Schmerzen. Pathologisch-anatomisch beobachtet man bakterielle Nekrose, eitrige Entzündung und Eiterbildung.

Putride Erreger (Proteus vulgaris, Koli, Streptokokken, Rauschbrandbazillus, Bazillus emphysematicus und Bacillus gigas) führen zu einer Gangrän mit schaumig zerfallendem Gewebe, Fäulnisgasbildung und gangräneszrierender Entzündung.

Anaerobe Erreger (Gasbrandbazillus WELCH-FRAENKEL, Ödem-bazillus NOVY) führen zu einer Wundheilungsstörung ohne Zeichen eitriger Entzündung, zu Hämolyse, Gasbildung durch Glykogenabbau, Gefäßwandschädigung infolge erhöhter Permeabilität und ausgedehnten Nekrosen.

Toxische Erreger (Diphtheriebazillus, Tetanusbazillus) führen zu den verschiedensten Bildern: Die Wunden können völlig reizlos oder wie nach pyogener, putrider oder anaerober Infektion aussehen.

Viren sind echte Zellparasiten und besitzen die Fähigkeit, den Syntheseapparat der Wirtszelle auf die Bildung

von Nachkommenviren umzustellen (STARKE, HLINAK, 1972). Aufgrund dieser Eigenschaften könnten Viren in der Lage sein, die Wundheilung als lokaler Faktor u.U. erheblich zu beeinflussen. Nirgends in der Literatur wird jedoch meines Wissens diese Möglichkeit erwähnt, auch über nähere systematische Untersuchungen ist mir nichts bekannt. Dagegen finden sich immer wieder Angaben über Wundheilungsstörungen, für die keine bakteriellen Erreger verantwortlich gemacht werden können (WYSOCKI, 1973). Auch einige klinische Beobachtungen könnten auf eine Mitwirkung von Viren bei Störungen der Wundheilung hinweisen (FOLEY et al., 1970; FINDLAY et al., 1940; GALLAGHER, 1970; TORSTENSON, 1970 - Näheres s. Kap. E/I).

Die vorliegende Arbeit versucht, durch systematische Untersuchungen im Tierexperiment zu überprüfen, ob Viren u.U. auch als Ursache für Wundheilungsstörungen in Frage kommen könnten, denn "Leitsatz für die Behandlung von Wunden muß die Vermeidung aller weiteren Schädlichkeiten, vor allem der sekundären Wundinfektion sein; die Wundbehandlung muß so lange auf unsicheren Füßen stehen, als die Ursachen der Wundinfektionen ungeklärt sind. "
(Hans v. SEEMEN, 1939)

C. MATERIAL UND METHODIK

I. Material

1. Übersicht über die verwendeten Viren

Herpesvirus Suis I
Alphavirus Sindbis
Orthopoxvirus commune
REO-Virus
Mäusesarkom-Virus
Adeno-Virus

2. Beschreibung der verwendeten Viren

a. Allgemeines

Die im Folgenden verwendeten Angaben über die Viren berücksichtigen die laufenden Ergebnisse und Empfehlungen des "Vertebrate Virus Subcommittee of the International Committee on Nomenclature of Viruses" (ICNV).

Als Viruseigenschaften, die die Grundlage der derzeitigen Systematisierung bilden, werden angegeben:

Art der enthaltenen Nukleinsäure
Molekulargewicht der Nukleinsäure

Aufbau des Nukleinsäurestranges

Art der Kapsidsymmetrie

Zahl der Kapsomeren (bei kubischer Kapsidsymmetrie)

Durchmesser der Helix (bei helikalen Nukelokapsiden)

Vorhandensein einer Virushülle

Empfindlichkeit gegen Äther bzw. Chloroform

Durchmesser des Virion und ggf. Länge des Virion

Oberflächenprojektionen

Ort der Kapsidbildung

Ort der Kapsidumhüllung

Dichte des Virion

(MAHNEL, MAYR, 1971; MAHNEL 1974)

b. Herpesvirus suis I

Synonyma: Pseudowut-Virus, AUJESZKY'-Virus

Erste Angaben über die von diesem Virus hervorgerufene Krankheit stammen aus Amerika, wo Beobachtungen über die unter dem Namen "Mad itch" bekannte Krankheit schon aus dem Jahre 1913 vorliegen (HANSON, 1954). In Europa scheint diese Krankheit erstmals in der Schweiz im Jahre 1849 vorgekommen zu sein (WYSSMANN, 1942). 1902 gelang es AUJESZKY in Budapest, den Erreger der Krankheit als ein spezifisches Virus zu isolieren (AUJESZKY, 1902). Nähere Beschreibungen des Virus finden sich u.a. bei KAPLAN (KAPLAN, 1959).

Das Infektionsspektrum des Pseudowut-Virus ist ziemlich breit. Unter natürlichen Verhältnissen erkranken Schweine,

Rinder, Hunde, Katzen, Schafe, Ziegen und Pferde. Außer den Haustieren können sich auch Iltisse, Dachse, Wildschweine und Ratten infizieren. Experimentell ist das Virus übertragbar auf alle kleineren Labortiere, auch Hausgeflügel u.a. Auch Affen können erkranken, obwohl sie normalerweise sehr widerstandsfähig sind.

Der Mensch ist sehr resistent. Einige Erkrankungsfälle sind in der Literatur beschrieben (v. RATZ, 1913; TUNGMAN, 1938; BUGEAC, 1955). Die Erkrankung ist beim Menschen gekennzeichnet durch das Auftreten von Juckreiz an Händen, Armen und Schultern sowie Schwäche in den Beinen (WILDFÜHR, 1961).

Das Virus vermehrt sich reproduktiv in vivo in den Schleimhäuten des Nasen-Rachen-Raumes, der Augen und der Genitalien, später verhält sich das Virus stark neurotrop. Eine latente Infektion ist jedoch auch möglich im Bereich der Muskel-Haut-Verbindungen, kontrolliert von sensorischen Nerven (STARKE, HLINAK, 1972).

Das Virus zählt zur Gruppe "Herpes-Virus", welche Desoxyribonukleinsäure enthält. Die Nukleinsäure hat ein Molekulargewicht von 40×10^6 bis 80×10^6 und ist doppelsträngig. Das Kapsid ist kubisch aufgebaut, die Zahl der Kapsomeren beträgt 162. Das Virus besitzt eine Hülle und verhält sich gegenüber Äther bzw. Chloroform labil. Das Kapsid hat einen Durchmesser von 80 Nanometer (nm), das Virion von 180 bis 250 nm. Oberflächenprojektionen sind nicht bekannt. Herpesvirus-Kapside werden im Zellkern

gebildet, der Ort der Kapsidumhüllung ist die Kernmembran. Die Dichte des Virions beträgt 1,26 bis 1,28 Gramm/Milliliter (g/ml).

Bei meinen Versuchen wurde der Stamm "Hannover II" verwendet. Es wurde von erkrankten Schweinen isoliert und auf primären Schweinenierenkulturen über drei Passagen angezüchtet. Anschließend wurde das Virus in Hühnerembryo-Fibroblastenkulturen über vier Passagen vermehrt.

Das Virus, wie es in den Versuchen verwendet wurde, war in reiner Rinderamnionflüssigkeit suspendiert. Diese Flüssigkeit entspricht dem Erhaltungsmedium der Hühnerembryo-Fibroblastenkultur. Die Lösungen waren mit einer zweiprozentigen Phenolrotlösung versetzt. Phenolrot (Phenolphthalein) dient routinemäßig als neutraler Indikator zur pH-Kontrolle der Zellkulturen, da er ohne Einfluß auf die Zellen ist. Den Kulturmedien und Viruslösungen sind ausserdem 100 Internationale Einheiten Penicillin pro ml und 100 Gamma Streptomycin pro ml zur Vermeidung einer bakteriellen Kontamination zugesetzt.

C.====Alphavirus Sindbis

Das Virus zählt zur Familie TOGA-Viridae, Genus Alphavirus. Als Alphaviren benannte man die Untergruppe A der nach biologischen und serologischen Gesichtspunkten definierten Arbo-Viren. Diese (arthropode born) Viren werden in der Natur ausschließlich oder vorwiegend zwischen empfänglichen Vertebraten durch blutsaugende Arthropoden

biologisch, d.h. über eine Vermehrung im Insekt, übertragen. Sie vermehren sich im Vertebraten und verursachen eine Virämie. Daneben existieren sichere Hinweise auf andere Übertragungswege, z.B. alimentäre oder aerogene Übertragung (STARKE, HLINAK, 1972). Ein weiteres Klassifikationsmerkmal ist die Pathogenität für Säuglingsmäuse nach intrazerebraler Applikation.

Das Sindbis-Virus wurde 1955 erstmals beschrieben (TAYLOR et al., 1955). Es ist das einzige Virus aus der Gruppe der Arbo-Viren, das in vier zoo-geographischen Regionen vorkommt: in Ägypten, Südafrika, Indien, Malaya, Philippinen und Australien.

Das Wirtsspektrum des Virus umfaßt sämtliche Säugetiere sowie Vögel und Reptilien. Auch der Mensch ist empfänglich und erkrankt mit Fieber.

Bei empfänglichen Warmblütern entwickelt sich aus der peripheren Virusinokulation eine Periode der Virusvermehrung in den Endothelzellen der Blutgefäße und in blutbildenden Organen (Knochenmark, Leber). Dieser folgt eine virämische Phase unterschiedlicher Dauer. Eventuell kann sich dieser virämischen Phase eine sekundäre Besiedelung des Gehirns mit Virusvermehrung und daraus resultierender Enzephalitis anschließen. Als weitere Orte der Virusvermehrung wurden ausserdem die Zellen des Darmes und der Speicheldrüsen ermittelt.

Alphaviren enthalten Ribonucleinsäure mit einem Molekulargewicht von 2×10^6 . Der Nukleinsäurestrang ist

einfach. Die Kapsidsymmetrie ist wahrscheinlich kubisch, über die Kapsomerenzahl liegen noch keine Aussagen vor. Das Virus besitzt eine Hülle, verhält sich gegenüber Äther bzw. Chloroform labil und hat einen Durchmesser von 40 bis 60 nm. Oberflächenprojektionen sind nicht bekannt. Die Kapsidbildung findet im Zytoplasma statt, während die Kapsidumhüllung an intraplasmatischen Membranen abläuft. Die Dichte des Virions beträgt 1,12 bis 1,18 g/ml.

Bei meinen Versuchen wurde der WHO-Referenzstamm für Alphaviren, Alphavirus Sindbis, getestet. Es stellt den Prototyp der Alphaviren dar. Das Virus wurde in Hühnerembryofibroblastenkulturen über 10 Passagen gezüchtet.

Das Testvirus war, wie Herpesvirus suis I, in Rinderamnionflüssigkeit mit den oben genannten Zusätzen suspendiert.

d.-----Orthopoxvirus commune

Über den Ursprung dieses Virus, das auch als Vaccinia-Virus bezeichnet wird, kann nichts Sicheres ausgesagt werden. Teils wird behauptet, Vaccinia-Virus sei ein Abkömmling des Variola-Virus, teils wird die Ansicht vertreten, daß sich das Vaccinia-Virus von dem Kuhpocken-Virus herleiten lasse. Andere Autoren wiederum halten das Orthopoxvirus commune für eine Kreuzung der beiden genannten Viren (BEDSON, DUMBELL, 1964). Nach heutigen Erkenntnissen dürfte dieses Virus mit dem breitesten Wirtsspektrum aller Pockenviren eine Art "Urpockenvirus" darstellen, von dem sich die anderen Pockenvirusarten differenzierten. Das

Vaccinia-Virus gehört zur Familie POXVIRIDAE, der folgende Untergruppen zugeordnet werden: Orthopoxvirus, Avipoxvirus, Ungulopoxvirus, Lepopoxvirus, Entomopoxvirus, Parapopoxvirus sowie einige selbstständige Species (HERRLICH, MAYR, 1955; HERRLICH, 1960; HERRLICH, 1967; MAYR, MAHNEL, MUNZ, 1972).

Das Infektionsspektrum des Orthopoxvirus commune ist sehr breit. Fast alle Säugetiere können erkranken. In Folge der Infektion entwickeln sich Papeln, Bläschen und Pusteln, aber auch andere Verlaufsformen sind möglich. Die Erkrankung nach Infektion mit dem dermatropen bzw. epitheliotropen Vaccinia-Virus verläuft lokal, begrenzt auf bestimmte Hautstellen, Schleimhäute oder Organe.

Orthopoxvirus commune enthält Desoxyribonukleinsäure. Die Nukleinsäure hat ein Molekulargewicht von 160×10^6 bis 240×10^6 und ist doppelsträngig. Es ist komplex aufgebaut und besitzt als Hülle eine Doppelmembran. Das Virus verhält sich gegenüber Chloroform labil, ist aber ätherstabil. Das Virion hat einen Durchmesser von 220 nm und eine Länge von 360 nm. Oberflächenprojektionen sind nicht bekannt. Die Pockenviren werden in einem sehr selbstständigen Reproduktionszyklus ausschließlich im Zytoplasma synthetisiert. Die Dichte des Virion beträgt 1,28 g/ml.

Bei meinen Versuchen wurde Vaccinia-Virus Stamm "ELSTREE", der Referenzstamm der Weltgesundheitsorganisation WHO verwendet. Das Virus wurde in Hühnerembryo-

Fibroblastenkulturen über drei Passagen gezüchtet.

Das Virus lag, wie die vorher genannten, in Rinderamnionflüssigkeit suspendiert vor, die ebenfalls mit entsprechenden Zusätzen versetzt war (s.o.).

e. REO-Virus

Unter dem Begriff REO-Viren (respiratory enteric orphan) wird eine Gruppe von Viren zusammengefaßt, die im Respirationstrakt sowie im Darm des Menschen, verschiedener Säugetiere und Vögel nachgewiesen wurde. Von verschiedenen Autoren wurden diese Viren zunächst in die Gruppe der ECHO-10-Viren eingeordnet (RAMOS-ALVAREZ, SABIN, 1954; SABIN, 1956, MALHERBE et al., 1957). Auf Grund ihrer besonderen Eigenschaften wurden sie jedoch in das eigene Genus Reovirus zusammengefaßt (SABIN, 1959) und neuerdings in die Familie DIPLORNAVIRIDAE eingeordnet.

Das Infektionsspektrum der REO-Viren ist ziemlich breit. Natürlicherweise kommen REO-Viren beim Menschen (SABIN, 1956), bei Affen (MALHERBE et al., 1957), Pferden, Rindern, Schafen (ROSEN, 1968), Mäusen (ROSEN, ABINANTI, 1960), verschiedenen Hühnervögeln und anderen Vögeln vor. Experimentell sind REO-Viren ausserdem für junge Hunde und Meerschweinchen virulent.

Eine Zuordnung klinischer Krankheitsbilder bei nachgewiesenen REO-Virus-Infektionen ist nicht möglich, da die Isolierung dieses Virus sowohl aus kranken als auch aus

gesunden Individuen gelingt. Bei den beobachteten Erkrankungen des Menschen handelt es sich um uncharakteristisches Fieber, Rhinitis oder Diarrhoe. Die meisten REO-Virus-Infektionen des Menschen verlaufen offenbar klinisch inapparent.

Infolge einer natürlichen Infektion (über Respirations-trakt oder Darm) wurden bei Affen Rhinitis, Pneumonie und Durchfall beobachtet. Für Rind und Maus können keine klinischen Krankheitserscheinungen angegeben werden. Hühner können respiratorische Symptome zeigen (STANLEY, 1967, ROSEN, 1968, SPENDLOVE, 1970, VERWOERD, 1970).

REO-Viren enthalten doppelsträngige Ribonucleinsäure mit einem Molekulargewicht von 10×10^6 . Die Kapsidsymmetrie ist kubisch, die Zahl der Kapsomeren beträgt 92. Das Virus ist hüllenlos und gegenüber Äther bzw. Chloroform stabil. Das Virion hat einen Durchmesser von 75 nm und keine Oberflächenprojektionen. Ort der Kapsidbildung ist das Cytoplasma. die Dichte des Virions beträgt 1,37 g/ml.

Bei meinen Versuchen wurde der Prototyp der REO-Viren h-1 verwendet. Auch dieses Virus befand sich für meine Versuche suspendiert in Rinderamnionflüssigkeit, die mit den üblichen Zusätzen versehen war (s.o.).

Mäusesarkom-Virus

Das Mäusesarkomvirus zählt zu den onkogenen RNS-Viren, die sich durch eine Reihe gemeinsamer Eigenschaften auszeichnen, die ihre Zusammenfassung zu einer einheitlichen Gruppe, den Leuko-Viren, rechtfertigt. Einige Autoren bezeichnen diese Viren in neuerer Zeit auch als Oncorna-Viren (Onco + RNA). Für alle Leukoviren kann in vivo eine gewisse Affinität zu den Zellen des lymphoretikulären Systems festgestellt werden.

Nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung umfaßt die Gruppe der Leukoviren drei Untergruppen: aviäre und murine Leukoviren sowie das Mammarkarzinom-Virus der Maus. Innerhalb der Gruppe der murinen Leukoviren unterscheidet man weiterhin, je nach den induzierten Neoplasien, Sarkomviren von Leukoseviren. Die Beschreibung des Mäusesarkomvirus geht zurück auf HARVEY (HARVEY, 1965) und MOLONEY (MOLONEY, 1966). Infektionen mit diesem Virus führen bei neugeborenen Mäusen, Ratten und Hamstern zur Entwicklung von Sarkomen. Unter natürlichen Bedingungen ist das hämatopoetische oder retotheliale System Ort der Virusvermehrung.

Mäusesarkom-Virus enthält Ribonukleinsäure mit dem Molekulargewicht 10×10^6 bis 12×10^6 , der Nukleinsäurestrang ist einfach. Über Kapsidsymmetrie, Zahl der Kapsomeren und Durchmesser der Helix ist noch nichts Näheres bekannt. Das Virus besitzt eine Hülle und ist gegenüber

Äther bzw. Chloroform labil. Der Durchmesser des Virions beträgt ca. 100 nm. Oberflächenprojektionen sind nicht bekannt. Ort der Kapsidbildung ist das Cytoplasma, Ort der Kapsidumhüllung ist die Oberflächenmembran. Die Dichte des Virions beträgt 1,13 bis 1,8 g/ml.

Das Mäusesarkom-Virus befand sich für meine Versuche wie alle anderen Viren in einer Rinderamnionflüssigkeit, die mit den entsprechenden Zusätzen versehen war (s.o.).

g. Adeno-Virus

Schon vor Entdeckung des Adeno-Virus wurde das von ihm verursachte Krankheitsbild des Pharyngokonjunktivalfiebers beschrieben. 1954 wurden die Adeno-Viren als Gruppe von serologisch unterschiedlichen Gliedern mit gemeinsamem, komplementbindendem Antigen definiert (HUEBNER et al., 1954, 1958; ENDERS, 1949, 1951, 1952). Adeno-Viren wurden bisher isoliert von Menschen, Affen, Schafen, Schweinen, Hunden, Rindern, Mäusen und Vögeln.

Bei meinen Versuchen verwendete ich Rinder-Adenovirus. Es wurde erstmals 1959 in den Vereinigten Staaten aus den oberen Atemwegen von Rindern isoliert (KLEIN et al., 1959). Vermutlich infizieren sich die Tiere aerogen. Die Viruserkrankung kann beim Rind symptomlos oder auch in Form einer fieberhaften Infektion der oberen, seltener der unteren Luftwege verlaufen. Nach einer Inkubationszeit von ca. drei bis vier Tagen kann es zu Fieber, Tränenfluß, Nasenausfluß und Husten kommen. Möglich sind auch Affektionen

des Magen-Darm-Kanals in Form von Durchfällen sowie unterschiedlich schwere Störungen des Allgemeinbefindens (DARBYSHIRE et al., 1965). Für andere Tiere sind Rinder-Adeno-Viren i. A. apathogen.

In vivo vermehren sich die Viren vorwiegend in den Zellen der Schleimhäute, latente Infektionen können auch das lymphatische Gewebe (Tonsillen) betreffen.

Adeno-Viren enthalten Desoxyribonucleinsäure mit einem Molekulargewicht von 23×10^6 . Die Nukleinsäure ist doppelsträngig. Die Kapsidsymmetrie ist kubisch, die Zahl der Kapsomeren beträgt 252. Das Virus ist hüllenlos und gegenüber Äther bzw. Chloroform stabil. Der Durchmesser des Virions beträgt 70 bis 80 nm, es hat Spikes als Oberflächenprojektion. Ort der Kapsidbildung ist der Zellkern. Die Dichte des Virions beträgt 1,35 g/ml.

Für die Versuche befand sich auch dieses Virus in Rinderamnionflüssigkeit suspendiert, die mit den üblichen Zusätzen versehen war (s.o.).

3. Herkunft der verwendeten Viren

Pseudowut-Virus, Alphavirus Sindbis, Vaccinia-Virus, REO-Virus und Adeno-Virus erhielt ich von Prof. Dr. H. Mahnel vom Institut für Mikrobiologie und Infektionskrankheiten der Tiere (Direktor: Prof. Dr. A. MAYR) der Universität München.

Mäusesarkom-Virus erhielt ich von Herrn Prof. Dr.

C. Monti Bragadin vom Istituto di Microbiologia (Direktor: Prof. Dr. C. Monti Bragadin) der Universität Triest.

4. Kontroll-Lösung

Um auszuschließen, daß etwaige Beobachtungen im Verlauf meiner Versuche von der Nährlösung, in der sich die Viren befanden, ausgehen könnten, wurden stets Wunden mit der reinen Nährlösung (Kontrollwunden) versetzt. Diese Kontroll-Lösung bestand aus reiner Rinderammonionflüssigkeit mit den oben beschriebenen Zusätzen von Phenolrot, Penicillin und Streptomycin, aber ohne jegliche Viren.

5. Übersicht über die verwendeten Versuchstiere

Die Wahl des Versuchstieres war jeweils von zwei Faktoren abhängig. Einerseits sollte das Tier für das verwendete Virus empfänglich sein, andererseits sollte es ein für die Durchführung der Versuche geeignetes Tier sein. In meinen Versuchen wurden Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse und eine Kuh verwendet.

Die Kaninchen gehörten keiner bestimmten Rasse an. Sie hatten ein Alter von mindestens 12 Wochen und höchstens einem Jahr. Ihr Durchschnittsgewicht betrug 2,5 bis 4 Kilogramm. Die verwendeten Meerschweinchen waren alle sog. Glatthaar-Meerschweinchen mit einem Alter zwischen zehn Wochen und acht Monaten. Die Mäuse gehörten zur Rasse der sog. Swiss-N I H - mice. Diese Mäuse waren zum Versuchszeitpunkt alle vier Wochen alt. Die Kuh war eine

sog. "Schweizer Gebirgskuh", die zur Zeit der Versuche ca. ein Jahr alt war.

Pseudowut-Virus, Vaccinia-Virus, Alphavirus Sindbis und REO-Virus wurden an Kaninchen und Meerschweinchen getestet. Das Mäusesarkom-Virus wurde an Mäusen getestet. Das Rinder-Adeno-Virus wurde an der Kuh getestet.

6. Herkunft der verwendeten Versuchstiere

Kaninchen, Meerschweinchen sowie die Kuh stammten alle aus den Beständen der Bayerischen Landesanstalt für Tierseuchenbekämpfung (Direktor: Prof. Dr. G. Beck), Oberschleißheim. Die Mäuse stammten aus der Zucht des Istituto di Microbiologia (Direktor: Prof. Dr. C. Monti Bragadin) der Universität Triest. Alle Tiere wurden jeweils vor Versuchsbeginn von tierärztlicher Seite untersucht, so daß weitgehend ausgeschlossen werden konnte, daß Versuche an erkrankten Tieren vorgenommen wurden.

II. Methodik

In künstlich gesetzte Wunden wurden Viren eingebracht. Der Heilungsverlauf dieser infizierten Wunden wurde im Vergleich zum Heilungsverlauf von nicht infizierten Kontrollwunden studiert. Diese Methode stellt gewissermaßen ein Standardmodell zur Untersuchung der Wundheilung dar (FRIEDRICH, 1889, SUTER, 1907, LEBSCHKE, 1911, BRUNNER, 1915, SANDBLOM, 1957, 1949, 1954, SAVLOV, DUNPHY, 1954).

Zunächst wurde der Rücken der Tiere enthaart, wozu die Tiere zunächst geschoren und anschließend noch mit Enthaarungscreme (Pilca^R) behandelt wurden. Hierbei achtete ich stets sorgfältig darauf, kleinere Verletzungen zu vermeiden.

Kaninchen und Meerschweinchen wurden narkotisiert mit Nembutal^R, 30 mg / kg Körpergewicht. Den Kaninchen wurde das Pharmakon intravenös, den Meerschweinchen intraperitoneal appliziert.

Die Mäuse wurden narkotisiert, indem wir sie Äther inhalieren ließen.

Bei der Kuh wurden die Eingriffe unter Lokalanästhesie durchgeführt. Das Operationsgebiet von einer Größe von etwa 300 cm² wurde rautenförmig umspritzt (50 ml einer 1,0 %igen Scandicain^R-Lösung i.c. bzw. s.c.)

Unter sterilen Kautelen wurden auf dem Rücken der

Tiere beidseits der Wirbelsäule Schnittwunden gesetzt. Diese Wunden reichten bis auf die Muskelfascie. Je nach Größe der Tiere wurden beidseits bis zu zehn Incisionen - jeweils 2,5 cm lang - durchgeführt.

Zunächst wurde in die Wunden auf der linken Seite je ein Tropfen der reinen, virusfreien Nährlösung, also der sog. Kontroll-Lösung, eingetropft. Dann wurde in Die Wunden auf der rechten Seite der Wirbelsäule jeweils ein Tropfen der virushaltigen Lösung eingebracht. Somit waren die Wunden auf der rechten Seite virusinfizierte Wunden, die Wunden auf der linken Seite Kontrollwunden. Sofort, nachdem der entsprechende Tropfen eingebracht worden war, wurde jede Schnittwunde mit zwei Prolene^R-Einzelnähten verschlossen. Es wurde kein Verband angebracht.

Jedes Tier wurde in einem Einzelkäfig für sich allein untergebracht und konnte sich nach Belieben mit Heu, Standardfutter und Wasser ernähren.

Die Tiere wurden von mir täglich kontrolliert. Das Aussehen jeder einzelnen Wunde wurde täglich beschrieben und in einem Protokoll festgehalten. Ferner wurden die Wunden täglich fotografiert. Um eventuelle Sekundärinfektionen erfassen zu können, wurden regelmäßig von den Wunden Abstriche abgenommen und bakteriologisch untersucht. Ausserdem wurden von einer Reihe von Tieren Probeexzisionen für histologische Untersuchungen entnommen.

Operationsverlauf sowie der tägliche Befund wurden in ein für diese Versuche ausgearbeitetes, schematisiertes Protokoll eingetragen (s. Anhang).

D. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Versuchsreihen

1. Allgemeines

Die Untersuchungen wurden in einzelne Versuchsreihen eingeteilt. Diese benannte ich fortlaufend in alphabetischer Reihenfolge mit den Buchstaben A, B, C etc. In jeder dieser Versuchsreihen wurde entweder ein anderes Virus oder eine andere Viruskonzentration zur Infektion der Wunden verwendet. Kaninchen erhielten ausserdem den Kennbuchstaben R, Meerschweinchen GP, Mäuse M und die Kuh C. Ferner wurden die Tiere innerhalb einer Versuchsreihe fortlaufend nummeriert.

Somit tragen die Tiere Bezeichnungen wie z.B. R/A/4 (d.h. Kaninchen, Versuchsreihe A, Tier Nr. 4) oder GP/C/5 (d.h. Meerschweinchen, Versuchsreihe C, Tier Nr. 5) etc.

2. Versuchsreihen A, B, C

a. Allgemeines

In den Versuchsreihen A, B und C wurde Pseudowut-Virus, Stamm Hannover II, in verschiedenen Konzentrationen

an insgesamt 30 Kaninchen getestet. An den 16 Tieren, die zum Studium des Heilungsverlaufes dienten, befanden sich insgesamt 86 virusinfizierte und 85 Kontroll-Wunden. Die Wunden der restlichen 14 Tiere wurden exzidiert und histologisch untersucht.

Bei Infektion der Tiere mit Pseudowut-Virus verstarben alle Tiere am 4. bis 6. Tag nach Infektion an einer cerebralen Lähmung in Folge der Virus-Infektion. Somit konnte der Heilungsverlauf stets nur bis zu diesem Zeitpunkt studiert werden.

b. Versuchsreihe A

Getestet wurde Pseudowut-Virus in einer Konzentration von 10^6 infektiösen Einheiten pro ml (inf. E. / ml). Das Virus wurde getestet an insgesamt 10 Kaninchen. Hiervon dienten für Kontrolle des Heilungsverlaufes sechs Tiere, an denen insgesamt 31 infizierte Wunden und 31 Kontrollwunden beobachtet wurden. Die restlichen vier Tiere dienten zur Entnahme von Exzisionen für histologische Untersuchungen. Den Tieren wurde täglich in Narkose und unter sterilen Bedingungen eine virusinfizierte sowie eine Kontroll-Wunde entnommen. Diese Probeexzisionen wurden sofort in Formalin gegeben und später histologisch untersucht.

c. Versuchsreihe B

Getestet wurde Pseudowut-Virus in einer Konzentration von 10^4 inf. E. / ml an insgesamt 10 Kaninchen. Hiervon

dienten für die Beobachtung des Heilungsverlaufes fünf Tiere mit insgesamt 25 virusinfizierten Wunden und 25 Kontrollwunden, während die restlichen fünf Tiere wiederum zur Entnahme von Exzisionen dienten.

d. Versuchsreihe C

Getestet wurde Pseudowut-Virus in einer Konzentration von 10^2 inf. E. / ml an insgesamt 10 Kaninchen. Hiervon wurde der Heilungsverlauf an fünf Tieren mit insgesamt 30 virusinfizierten und 29 Kontroll-Wunden studiert, während die restlichen fünf Tiere zur Entnahme von Exzisionen dienten.

3. Versuchsreihe D

Getestet wurde Alphavirus Sindbis in einer Konzentration von 10^8 inf. E. / ml an insgesamt sieben Kaninchen und sieben Meerschweinchen. Hiervon dienten jeweils fünf Kaninchen mit 31 infizierten bzw. 30 Kontroll-Wunden und fünf Meerschweinchen mit 15 virusinfizierten und 15 Kontroll-Wunden zum Studium des Heilungsverlaufes, während je zwei Tiere zur Entnahme von Exzisionen dienten.

4. Versuchsreihen E, F und G

a. Allgemeines

In den Versuchsreihen E, F und G wurde Vaccinia-Virus, Stamm "Elstree", in verschiedenen Konzentrationen an

insgesamt 20 Kaninchen und 15 Meerschweinchen getestet. Hiervon dienten für das Studium des Heilungsverlaufes 14 Kaninchen mit insgesamt 122 infizierten Wunden und 118 Kontrollwunden. Die restlichen Tiere dienten zur Entnahme von Exzisionen für histologische Untersuchungen. Ebenso wurde an 12 Meerschweinchen mit 36 infizierten und 36 Kontroll-Wunden der Heilungsverlauf studiert.

b. Versuchsreihe E

Getestet wurde Vaccinia-Virus in einer Konzentration von 10^6 inf. E. / ml an insgesamt acht Kaninchen und vier Meerschweinchen. Sechs Kaninchen mit 50 infizierten Wunden und 49 Kontrollwunden bzw. zwei Meerschweinchen mit sechs virusinfizierten und sechs Kontroll-Wunden dienten zum Studium des Heilungsverlaufes. Die restlichen Tiere dienten zur Entnahme von Probeexzisionen.

c. Versuchsreihe F

Getestet wurde Vaccinia-Virus in einer Konzentration von 10^4 inf. E. / ml an insgesamt sechs Kaninchen und vier Meerschweinchen. Der Heilungsverlauf wurde an vier mit 36 infizierten und 34 Kontroll-Wunden bzw. zwei Meerschweinchen mit sechs virusinfizierten und sechs Kontrollwunden beobachtet. Die restlichen Tiere dienten zur Entnahme von Exzisionen.

d. Versuchsreihe G

Getestet wurde Vaccinia-Virus in einer Konzentration

von 10^2 inf. E. / ml an insgesamt sechs Kaninchen und vier Meerschweinchen. Der Heilungsverlauf wurde an vier Kaninchen mit 36 virusinfizierten Wunden und 35 Kontrollwunden bzw. zwei Meerschweinchen mit sechs infizierten Wunden und sechs Kontrollwunden beobachtet. Die restlichen Tiere dienten zur Entnahme von Exzisionen.

5. Versuchsreihe H

Getestet wurde REO-Virus in einer Konzentration von 10^6 inf. E. / ml an insgesamt zwei Kaninchen und sieben Meerschweinchen. Der Wundheilungsverlauf wurde an zwei Kaninchen mit 18 virusinfizierten Wunden und 18 Kontrollwunden bzw. fünf Meerschweinchen mit 27 virusinfizierten und 24 Kontroll-Wunden beobachtet. Die restlichen Tiere dienten zur Entnahme von Exzisionen.

6. Versuchsreihe I

Getestet wurde Mäusesarkom-Virus in einer Konzentration von 10^6 inf. E. / ml an insgesamt sechs Mäusen. Der Heilungsverlauf wurde an diesen sechs Tieren an sechs virusinfizierten und sechs Kontroll-Wunden beobachtet.

7. Versuchsreihe K

Getestet wurde Rinder-Adeno-Virus in einer Konzentra-

tion von 10^6 inf. E. / ml an einer Kuh. Der Heilungsverlauf wurde an dieser Kuh an vier virusinfizierten Wunden und vier Kontrollwunden beobachtet.

II. Ergebnisse

1. Heilungsverlauf

a. Versuchsreihen A, B und C

Bei einem erheblichen Teil der mit Pseudowut-Virus infizierten Wunden kam es zu schweren Störungen im Wundheilungsverlauf. Die Kontrollwunden heilten nahezu alle komplikationslos ab. Die Wundheilungsstörung der virusinfizierten Wunden war charakterisiert durch Rötung, Schwellung, Dehiszenz und ausgedehnte Nekrosen. Bakteriologische Untersuchungen von Wundabstrichen ergaben keine Anhaltspunkte dafür, daß diese Veränderungen durch bakterielle Superinfektion verursacht sein könnten.

Es zeigt sich eine direkte Korrelation zwischen der Viruskonzentration und dem Ausmaß der Wundheilungsstörung (s. Abb. 7 - Anhang).

Da leider alle Tiere nach vier bis sechs Tagen infolge

der Virusinfektion an einer cerebralen Lähmung verstarben, konnte der Heilungsverlauf nicht bis zu einer möglichen Abheilung verfolgt werden.

Ergebnisse im Einzelnen:

Versuchsreihe A (Pseudowut-Virus, 10^6 inf. E. / ml)

6 Kaninchen

31 virusinfizierte Wunden

31 Kontrollwunden

Beobachtungen an den infizierten Wunden (s. auch Abb. 2, 3 und 5 - Anhang):

1. postop. Tag:	keine Wunde gestört	=	0 %
2. postop. Tag:	7 Wunden gestört	=	22,6 %
3. postop. Tag:	19 Wunden gestört	=	61,3 %
4. postop. Tag:	20 Wunden gestört	=	64,5 %
5. postop. Tag:	23 Wunden gestört	=	74,2 %

Beobachtungen an den Kontrollwunden:

3. postop. Tag:	1 Wunde gestört	=	3,2 %
-----------------	-----------------	---	-------

Abbildung 2 (Anhang) zeigt die Wundverhältnisse an einem Kaninchen der Versuchsreihe A am ersten postoperativen Tag.

Abbildung 3 (Anhang) zeigt die Wundverhältnisse am gleichen Kaninchen wie Abbildung 2, jedoch am dritten postoperativen Tag.

Versuchsreihe B (Pseudowut-Virus, 10^4 inf. E. / ml)

5 Kaninchen

25 virusinfizierte Wunden

25 Kontrollwunden

Beobachtungen an den infizierten Wunden (s. auch Abb. 4 und 5 - Anhang):

1. postop. Tag:	keine Wunden gestört	= 0 %
2. postop. Tag:	3 Wunden gestört	= 12 %
3. postop. Tag:	10 Wunden gestört	= 40 %
4. postop. Tag:	16 Wunden gestört	= 64 %

Beobachtungen an den Kontrollwunden:

3. postop. Tag:	1 Wunde gestört	= 3,2 %
-----------------	-----------------	---------

Abbildung 4 (s. Anhang) zeigt die Wundverhältnisse an einem Kaninchen der Versuchsreihe B am dritten postoperativen Tag.

Versuchsreihe C (Pseudowut-Virus, 10^2 inf. E. / ml)

5 Kaninchen

30 virusinfizierte Wunden

29 Kontrollwunden

Beobachtungen an den infizierten Wunden (s. auch Abb. 5 - Anhang):

1. postop. Tag:	keine Wunden gestört	= 0 %
2. postop. Tag:	1 Wunde gestört	= 3,3 %
3. postop. Tag:	4 Wunden gestört	= 13,3 %
4. postop. Tag:	7 Wunden gestört	= 23,3 %
5. postop. Tag:	12 Wunden gestört	= 40,0 %
6. postop. Tag:	14 Wunden gestört	= 46,7 %

Beobachtungen an den Kontrollwunden:

Alle Kontrollwunden heilten ohne Störung

Wie die Versuchsreihen A, B und C zeigen, ist Pseudowut-Virus in der Lage, den Heilungsverlauf einer Wunde beim Kaninchen empfindlich zu stören. Von insgesamt 86 Wunden, die mit Pseudowut-Virus infiziert worden waren, zeigten 53 Wunden deutliche Zeichen einer gestörten Heilung. Von den insgesamt 85 Kontrollwunden waren dagegen nur drei Wunden in ihrem Heilungsverlauf gestört.

Die Wundheilungsstörung zeigt sowohl in ihrem zeitlichen Einsetzen als auch in ihrem Ausmaß eine deutliche Abhängigkeit von der Konzentration der Viren:

Am zweiten postoperativen Tag sind bei einer Konzentration von 10^2 inf. E. / ml 3,3 %, bei 10^4 inf. E. / ml 12 % und bei 10^6 inf. E. / ml 22,6 % der virusinfizierten Wunden in ihrem Heilungsverlauf gestört und zeigen Rötung, Schwellung etc. Diese Korrelation war auch an allen weiteren Tagen zu beobachten.

Abbildung 5 (s. Anhang) zeigt für jede der drei verwendeten Viruskonzentrationen die Abhängigkeit zwischen zeitlichem Verlauf und Ausmaß der Wundheilungsstörung.

Abbildung 7 (s. Anhang) zeigt die Abhängigkeit zwischen der Konzentration der verwendeten Viruslösung und dem Ausmaß der Wundheilungsstörung.

b. Versuchsreihe D

Alphavirus Sindbis, 10^8 inf. E. / ml

5 Kaninchen

31 virusinfizierte Wunden

30 Kontrollwunden

5 Meerschweinchen
15 virusinfizierte Wunden
15 Kontrollwunden

Nach Inokulation dieses Virus konnte bei keiner der infizierten Wunden eine Wundheilungsstörung beobachtet werden. Die virusinfizierten Wunden heilten ebenso komplikationslos wie die Kontrollwunden innerhalb von durchschnittlich acht Tagen ab.

c.---Versuchsreihen E, F und G

Bei zahlreichen der mit Vaccinia-Virus infizierten Wunden kam es zu Störungen im Wundheilungsverlauf. Die Störung war charakterisiert durch Rötung, Schwellung und - in einigen Fällen - auch Dehiscenz. Auch hier konnten durch bakteriologische Untersuchung von Abstrichen bakterielle Superinfektionen ausgeschlossen werden. Die Kontrollwunden heilten alle komplikationslos ab. Es zeigte sich eine direkte Korrelation zwischen der Virus-Konzentration und dem Ausmaß der Wundheilungsstörung (s. Abb. 6 - Anhang).

Ergebnisse im Einzelnen:

Versuchsreihe E (Vaccinia-Virus, 10^6 inf. E. / ml)

6 Kaninchen
50 virusinfizierte Wunden
49 Kontrollwunden

Beobachtungen an den infizierten Wunden (s. auch Abb. 6 - Anhang) :

1. postop. Tag:	keine Wunden gestört	= 0 %
2. postop. Tag:	2 Wunden gestört	= 4 %
3. postop. Tag:	7 Wunden gestört	= 14 %
4. postop. Tag:	17 Wunden gestört	= 34 %
5. postop. Tag:	28 Wunden gestört	= 56 %
6. postop. Tag:	39 Wunden gestört	= 78 %
7. postop. Tag:	44 Wunden gestört	= 88 %
8. postop. Tag:	47 Wunden gestört	= 94 %
9. postop. Tag:	50 Wunden gestört	= 100 %
10. postop. Tag:	41 Wunden gestört	= 82 %
11. postop. Tag:	35 Wunden gestört	= 70 %
12. postop. Tag:	22 Wunden gestört	= 44 %
13. postop. Tag:	10 Wunden gestört	= 20 %
14. postop. Tag:	6 Wunden gestört	= 12 %
15. postop. Tag:	3 Wunden gestört	= 6 %
16. postop. Tag:	1 Wunde gestört	= 2 %
17. postop. Tag:	alle Wunden abgeheilt	= 0 %

Beobachtungen an den Kontrollwunden:

Alle Kontrollwunden heilten störungsfrei innerhalb von acht Tagen.

Versuchsreihe F (Vaccinia-Virus, 10^4 inf. E. / ml)

4 Kaninchen

36 virusinfizierte Wunden

35 Kontrollwunden

Beobachtungen an den infizierten Wunden (s. auch Abb. 6
- Anhang) :

1. postop. Tag:	keine Wunden gestört	=	0	%
2. postop. Tag:	keine Wunden gestört	=	0	%
3. postop. Tag:	keine Wunden gestört	=	0	%
4. postop. Tag:	4 Wunden gestört	=	11	%
5. postop. Tag:	11 Wunden gestört	=	30,6	%
6. postop. Tag:	15 Wunden gestört	=	41,7	%
7. postop. Tag:	24 Wunden gestört	=	66,7	%
8. postop. Tag:	31 Wunden gestört	=	86,1	%
9. postop. Tag:	26 Wunden gestört	=	72,2	%
10. postop. Tag:	20 Wunden gestört	=	55,5	%
11. postop. Tag:	17 Wunden gestört	=	47,2	%
12. postop. Tag:	13 Wunden gestört	=	36,1	%
13. postop. Tag:	10 Wunden gestört	=	27,8	%
14. postop. Tag:	7 Wunden gestört	=	19,4	%
15. postop. Tag:	2 Wunden gestört	=	5,6	%
16. postop. Tag:	1 Wunde gestört	=	2,8	%
17. postop. Tag:	alle Wunden abgeheilt	=	0	%

Beobachtungen an den Kontrollwunden:

Alle Kontrollwunden heilten störungsfrei innerhalb von acht Tagen.

Versuchsreihe G (Vaccinia-Virus, 10^2 inf. E. / ml)

4 Kaninchen

36 virusinfizierte Wunden

35 Kontrollwunden

Beobachtungen an den infizierten Wunden (s. auch Abb. 6

- Anhang) :

1. postop. Tag:	keine Wunden gestört	=	0	%
2. postop. Tag:	keine Wunden gestört	=	0	%
3. postop. Tag:	keine Wunden gestört	=	0	%
4. postop. Tag:	keine Wunden gestört	=	0	%
5. postop. Tag:	4 Wunden gestört	=	11,0	%
6. postop. Tag:	5 Wunden gestört	=	13,9	%
7. postop. Tag:	10 Wunden gestört	=	27,8	%
8. postop. Tag:	12 Wunden gestört	=	33,3	%
9. postop. Tag:	14 Wunden gestört	=	38,9	%
10. postop. Tag:	24 Wunden gestört	=	66,7	%
11. postop. Tag:	22 Wunden gestört	=	61,1	%
12. postop. Tag:	16 Wunden gestört	=	44,4	%
13. postop. Tag:	13 Wunden gestört	=	36,1	%
14. postop. Tag:	10 Wunden gestört	=	27,8	%
15. postop. Tag:	8 Wunden gestört	=	22,2	%
16. postop. Tag:	4 Wunden gestört	=	11,0	%
17. postop. Tag:	2 Wunden gestört	=	5,6	%
18. postop. Tag:	alle Wunden abgeheilt	=	0	%

Beobachtungen an den Kontrollwunden:

Alle Kontrollwunden heilten störungsfrei innerhalb von acht Tagen.

Wie die Versuchsreihen E, F und G (Versuche an Kaninchen) zeigen, ist Vaccinia-Virus in der Lage, den Heilungsverlauf einer Wunde zu stören. Von insgesamt 122 Wunden, die mit Vaccinia-Virus infiziert worden waren, zeigten 105 Wunden deutliche Zeichen einer gestörten Wundheilung.

Von den insgesamt 118 Kontrollwunden heilten dagegen alle Wunden innerhalb von durchschnittlich acht Tagen komplikationslos ab.

Die Wundheilungsstörung zeigt in ihrem zeitlichen Beginn eine deutliche Abhängigkeit von der Konzentration der Virus-Lösung:

Erste Anzeichen einer Störung des Heilungsverlaufes sind bei einer Konzentration von 10^2 inf. E. / ml am fünften postoperativen Tag, bei 10^4 inf. E. / ml am vierten postop. Tag, bei 10^6 inf. E. / ml am zweiten postop. Tag zu beobachten.

Abbildung 6 (s. Anhang) zeigt für jede der drei verwendeten Viruskonzentrationen die Abhängigkeit zwischen zeitlichem Verlauf und Ausmaß der Wundheilungsstörung.

Die Heilungsstörung zeigt auch in ihrem Ausmaß eine deutliche Abhängigkeit von der Konzentration der Viruslösung:

Am sechsten postoperativen Tag z.B. sind bei einer Konzentration von 10^2 inf. E. / ml 13,9 %, von 10^4 inf. E. / ml 41,7 %, von 10^6 inf. E. / ml 78 % der Wunden in ihrem Heilungsverlauf gestört.

Abbildung 7 (s. Anhang) zeigt diese Abhängigkeit zwischen der Konzentration der verwendeten Viruslösung und dem Ausmaß der Wundheilungsstörung.

Vergleichbare Ergebnisse wurden bei den Versuchen mit Meerschweinchen gefunden:

Versuchsreihe E (Vaccinia-Virus, 10^6 inf. E. / ml)

2 Meerschweinchen

6 virusinfizierte Wunden

6 Kontrollwunden

Erste Anzeichen einer Wundheilungsstörung konnten am zweiten postop. Tag beobachtet werden. Bis spätestens am neunten postop. Tag zeigten alle sechs virusinfizierte Wunden Zeichen gestörter Heilung (Rötung, Schwellung, in zwei Fällen Dehiscenz). Die infizierten Wunden heilten alle bis zum 15. postop. Tag ab, während alle Kontrollwunden störungsfrei innerhalb von acht Tagen verheilt waren.

Versuchsreihe F (Vaccinia-Virus, 10^4 inf. E. / ml)

2 Meerschweinchen

6 virusinfizierte Wunden

6 Kontrollwunden

Erste Anzeichen einer Wundheilungsstörung konnten am dritten postop. Tag beobachtet werden. Bis zum achten postop. Tag zeigten vier der sechs infizierten Wunden Zeichen gestörter Heilung. Diese vier Wunden verheilten bis zum 14. postop. Tag. Alle Kontrollwunden heilten störungsfrei innerhalb von acht Tagen.

Versuchsreihe G (Vaccinia-Virus, 10^2 inf. E. / ml)

2 Meerschweinchen

6 virusinfizierte Wunden

6 Kontrollwunden

Zwei der sechs infizierten Wunden zeigten deutliche Zeichen gestörter Wundheilung, die am vierten bzw. fünften postop. Tag erstmals beobachtet werden konnten. Bis zum 15. postop. Tag waren diese beiden Wunden verheilt, während alle anderen Wunden innerhalb von acht Tagen primär verheilt waren.

d. Versuchsreihe H

REO-Virus, 10^6 inf. E. / ml

2 Kaninchen

18 virusinfizierte Wunden

18 Kontrollwunden

5 Meerschweinchen

27 virusinfizierte Wunden

24 Kontrollwunden

Nach Inokulation dieses Virus konnte bei keiner der infizierten Wunden - weder an den Kaninchen noch an den Meerschweinchen - eine Wundheilungsstörung beobachtet werden. Die virusinfizierten Wunden heilten ebenso wie die Kontrollwunden komplikationslos innerhalb von acht Tagen ab.

e. Versuchsreihe I

Mäusesarkom-Virus, 10^6 inf. E. / ml

6 Mäuse

6 virusinfizierte Wunden

6 Kontrollwunden

Nach Inokulation dieses Virus konnte bei keiner der infizierten Wunden eine Wundheilungsstörung beobachtet werden. Diese Wunden heilten ebenso wie die Kontrollwunden komplikationslos innerhalb von durchschnittlich sechs Tagen ab.

f. Versuchsreihe K

Rinder-Adeno-Virus, 10^6 inf. E. / ml

1 Kuh

4 virusinfizierte Wunden

4 Kontrollwunden

Nach Inokulation dieses Virus konnte bei keiner der infizierten Wunden eine Wundheilungsstörung beobachtet werden. Diese Wunden heilten ebenso wie die Kontrollwunden komplikationslos innerhalb von durchschnittlich neun Tagen ab.

2. Histologie

a. Versuchsreihen A, B und C

Wunden, die infolge der Infektion mit Pseudowut-Virus deutliche Zeichen einer erheblichen Wundheilungsstörung zeigten, ergaben bei histologischer Untersuchung, unabhängig von der jeweils verwendeten Virus-Konzentration, etwa folgendes Bild:

Im Wundgrund läuft stets eine starke Entzündung ab:

Das Gebiet ist stark hyperämisch und es sind viele Histiozyten, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten und Fibroblasten zu sehen. Diese Entzündung zeigt jedoch keine Tendenz, sich zu den Wundrändern auszubreiten. So fehlt im Bereich der Wundränder, die stets weit klaffen, jegliche entzündliche Reaktion, jegliche Abwehrwallbildung. Vielmehr sind die Wundrandbezirke völlig reaktionslos und zum größten Teil nekrotisch. Diese nekrotischen Veränderungen sind stets im Bereich der Hautmuskulatur besonders ausgeprägt.

b. Versuchsreihen E, F und G

Wunden, die nach Infektion mit Vaccinia-Virus deutliche Zeichen einer gestörten Wundheilung zeigten, ergaben bei histologischer Untersuchung, unabhängig von der jeweils verwendeten Virus-Konzentration, etwa folgendes Bild:

Im Wundgrund entzündliche Vorgänge mit Hyperämie und Infiltration von Rundzellen und Riesenzellen. Die entzündliche Reaktion zeigt - im Vergleich zu ebenfalls untersuchten Kontrollwunden - nur sehr zögernde Tendenz zu seitlicher Ausbreitung in das Gebiet der Wundränder. Vereinzelt finden sich auf den Wundrändern dünne nekrotische Membranen.

E. DISKUSSION

I. Gegenüberstellung klinischer Beobachtungen

FOLEY und Mitarbeiter berichten von einer Infektion mit Herpesvirus hominis bei sechs Patienten mit Verbrennungen (FOLEY et al., 1970). Zwei von ihnen verstarben an einer disseminierten Herpes-Infektion. Die Virus-Infektion könnte die primäre Ursache gewesen sein. Die Möglichkeit einer reaktivierten Infektion, die zu einer ausgedehnten Erkrankung auf Grund eines posttraumatischen immunologischen Defektes führte, kann nicht ausgeschlossen werden. Ausserdem wurde eine Herpesvirus-Infektion in Hautabschürfungen durch FINDLAY und Mac CALLUM (1940) beschrieben. STERN und Mitarbeiter glauben, daß das Herpes-Panaritium eine traumatisch bedingte Infektion mit diesem Virus ist (STERN et al., 1959).

GALLAGHER (1970) berichtet von einem zweieinhalbjährigen Mädchen, das sich im Alter von sechs Monaten seine Hand an einem Ofen verbrannt hatte. In der Folgezeit wurde diese Hand "infiziert". Nachdem diese "Infektion" wieder abgeklungen war, entwickelten sich im Bereich der ehemaligen Brandwunden bläschenartige Ausschläge. Dies wiederholte sich acht bis neun mal in den folgenden zwei Jahren. GALLAGHER glaubt annehmen zu dürfen, daß diese "Infektion", die sich bald nach der Ver-

brennung entwickelte, eher auf eine Herpes simplex Virus-Infektion als auf eine bakterielle Infektion zurückzuführen sei.

Diese klinischen Beobachtungen können durchaus mit den experimentellen Ergebnissen dieser Arbeit verglichen werden, da wir bei unseren Versuchen ebenfalls ein Herpes-Virus (Pseudowut-Virus) verwendet haben.

TORSTENSON und Mitarbeiter (1970) berichten von einem dreijährigen Knaben mit einer 25 %igen Verbrennung zweiten Grades an Brust und Armen, die bis zum 16. posttraumatischen Tag komplikationslos heilte, bis kleine Bläschen und erythematöse Papeln mit weißen Zentralnekrosen ausserhalb der Verbrennungsflächen auftraten. Aus diesen Läsionen konnte *Vaccinia*-Virus gezüchtet werden. Es ist erwähnenswert, daß der Knabe sieben Tage vor der Verbrennung geimpft worden war und daß nur die Impfseite befallen war. Der Patient starb am 18. Tag nach der Verbrennung. *Vaccinia*-Virus konnte aus keinem anderen Gewebe als aus der Haut gezüchtet werden. TORSTENSON nimmt an, daß dieses Virus in die Liste der Mikroorganismen aufgenommen werden kann, die den Heilungsverlauf nach ausgedehnten Verbrennungen komplizieren können.

Diese Ansicht kann auf Grund der Ergebnisse der Versuche dieser Arbeit mit *Vaccinia*-Virus bestätigt werden.

II. Eigene Ergebnisse - Besprechung, Kritik, Lücken

Die vorliegenden Versuche haben ergeben, daß einige Viren in der Lage sind, die Wundheilung zu beeinflussen. Offenbar sind hierzu jedoch nur Viren befähigt, die sich in den Zellen der Hautschichten vermehren können (dies waren bei unseren Untersuchungen Pseudowut-Virus und Vaccinia-Virus), während ein Virus, das nicht in der Haut haften und sich vermehren kann, die Heilung von Schnittwunden nicht beeinflussen kann.

Aus der Beobachtung, daß einige tierpathogene Virusarten in der Lage sind, die Wundheilung bei Tieren zu stören, kann nicht zwingend gefolgert werden, daß ein humanpathogenes Virus die Wundheilung beim Menschen beeinflussen kann. Diese Schlußfolgerung muß jedoch - insbesondere unter Berücksichtigung der oben angeführten klinischen Beobachtungen anderer Autoren - in Erwägung gezogen werden.

Ein wichtiger Beweis könnte geliefert werden, wenn aus Wunden mit gestörter Heilung Viren gezüchtet werden könnten und sich keine anderen Erreger finden lassen. Solche Versuche sind praktisch jedoch nur sehr schwer durchführbar, da es keine Routineverfahren zum Nachweis von Viren gibt. Beinahe für jedes Virus existieren eigene, besondere Verfahren zur Anzüchtung, verschiedene Virusarten sind überhaupt nicht züchtbar. Außerdem muß

berücksichtigt werden, daß sicher noch nicht alle Viren bekannt sind.

Die vorliegende Arbeit ist, da sie meines Wissens die erste Arbeit ist, die sich mit diesem Thema beschäftigt, unvollständig.

Zunächst müssten zahlreiche weitere Versuche mit anderen Virus-Arten durchgeführt werden. Leider stellt jedoch gerade dieser Punkt eines der Hauptprobleme dar, denn die Beschaffung eines geeigneten Virus ist überaus schwierig. Neben den in dieser Arbeit verwendeten Viren hätten zwar noch einige weitere zur Verfügung gestanden, die jedoch z.B. nur für Schweine pathogen gewesen wären. Für die beschriebenen Versuche wären Schweine als Versuchstiere sehr ungeeignet gewesen, da sie sich wälzen, an Wänden reiben etc. und somit eine Beurteilung der Wundverhältnisse praktisch nicht möglich gewesen wäre. Auch für Kühe wären noch einige weitere Virus-Arten erhältlich gewesen - jedoch ist das Experimentieren mit einer Kuh äußerst schwierig und darüberhinaus ist die Haut einer Kuh für Versuche nach dem Modell dieser Arbeit ziemlich ungeeignet.

Trotz der sicher bestehenden Schwierigkeiten ist es meines Erachtens sehr wichtig, daß weitere Versuche durchgeführt werden. Weitere Viren müssen untersucht werden und andere Wundarten - z.B. Brandwunden, flächenhafte Defektwunden, Organverletzungen, Knochenbrüche etc. - müssten in ihrer Reaktion auf Viren getestet werden.

Ferner müssten in weiteren Versuchen auch andere Infektionswege erprobt werden. In vivo dürfte die direkte Infektion einer Wunde mit Viren über eine Schmierinfektion oder aerogene Infektion weniger häufig der Fall sein, als die Kontamination der Wunde mit Viren auf hämatogenem und lymphogenem Weg bzw. eine Infektion durch zellständige Virusarten wie Papova-, Herpes-, Papillom-, ECHO- u.a. Virus. Somit müssen Versuchsreihen durchgeführt werden, bei denen das Virus nicht direkt in die Wunde eingebracht wird, sondern durch intravenöse Injektion appliziert wird.

F. ZUSAMMENFASSUNG

An Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen und an einer Kuh wurde der Einfluß von Viren auf die Wundheilung untersucht. Es wurden insgesamt sechs verschiedene Viren, teilweise auch in unterschiedlichen Konzentrationen, getestet. Auf dem enthaarten Rücken der Tiere wurden - unter Allgemein-Narkose (bzw. bei der Kuh in Lokalanästhesie) - unter sterilen Kautelen beidseits der Wirbelsäule Schnittwunden gesetzt. Während die Wunden auf der rechten Seite jeweils mit der Virus-Lösung inokuliert wurden, dienten die Wunden auf der kontralateralen Seite zur Kontrolle.

Der Heilungsverlauf wurde protokollarisch und fotografisch dokumentiert. Zur Erfassung möglicher bakterieller Superinfektionen wurden Abstriche mikrobiologisch untersucht. Ausserdem wurden exzidierte Wunden histologisch untersucht.

Bei Applikation von zwei Viren (Pseudowut-Virus, Vaccinia-Virus) konnte eine Störung der Wundheilung beobachtet werden. Sowohl der zeitliche Verlauf als auch das Ausmaß der Wundheilungsstörung standen in Korrelation zur jeweiligen Viruskonzentration. Die beobachteten Störungen konnten durch histologische Untersuchungen bestätigt werden. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen von Wundabstrichen schlossen bakterielle Superinfektionen als Ursache der Heilungsstörung aus.

G. LITERATURVERZEICHNIS

ABDERHALDEN, E.: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Urban und Schwarzenberg Verlag, Berlin / Wien, 1926

ADAMSONS, R.J., KAHAN, A.S.: The rate of healing of incised wounds of different tissues in rabbits. Surg. Gynec. Obstet., 1970:837-846, 1970

ALLGÖWER, M.: Cellular basis of wound repair. Springfield Verlag, 1956

ANDREWES, C., PEREIRA, H.G.: Viruses of Vertebrates. Baillière Tindall Verlag, London, 1972

AUJESZKY, A.: Über eine neue Infektionskrankheit bei Haustieren. Zbl. Bakt. Orig. 32:353-357, 1902

BEDSON, Sir S., DOWNIE, A.W., Mac CALLUM, F.O., STUART-HARRIS, C.H.: Virus and Rickettsial Diseases of Man. Arnold-Verlag, London, 1967

v. BERGMANN, E.: Die Behandlung der akut-progredienten Phlegmone. Arbeiten aus der Chir. Univ.-Klinik Berlin. Aug. Hirschwald-Verlag, Berlin, 1901

BLOCK, W.: Aktuelle Fragen bei Wundheilungsstörungen. Langenbecks Arch. und Dtsch. Z. Chir., 289, 42:145, 1958

BLOCK, W.: Wundheilungsprobleme. Springer-Verlag,
Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959

BÖHLER, L.: Wundbehandlung und Störungen der Wund-
heilung. Münch. Med. Wschr., 1955:1247, 1955

BOTSFORD, T.W.: The tensile strength of sutured skin
wounds during healing. Surg. Gynec. Obstet., 72:69, 1941

BRAUN, H.: Die Prüfungsmethoden der Wundantiseptik im
Tierexperiment. Klin. Wschr., 1:761, 1922

BRAUN, H., GOLDSCHMIDT, R.: Die Methoden der tierex-
perimentellen Wundinfektion. In: ABDERHALDEN, E.:
Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, 543 (s.d.)

BRÜCKNER, W.L., LEWITZKA, H.J., MAHNEL, H., BECK, G.,
FONKALSRUD, E.W.: Influence of pure virus infection on
wound healing. Surgical Forum, 23:41-42, ACS Chicago, 1972

BRÜCKNER, W.L.: Diskussion zur Klinik der Wundheilungs-
störungen. Melsungen Med. Mitteilungen, Band 47, Heft
117:295-297, 1973

BRÜCKNER, W.L., LEWITZKA, H.J., MAHNEL, H., BECK, G.,
FONKALSRUD, E.W.: Tierexperimentelle Untersuchungen über
den Einfluß von Viren auf die Wundheilung. Münch. Med.
Wschr. 116, 18:941-944, 1974

BRUNIUS, U., ZEDERFELDT, B.H., AHREN, C.: Healing of skin incisions closed by non-suture technique. Acta Chir. Scand., 133:509, 1967

v. BRUNN, W.L.: Kurze Geschichte der Chirurgie. Springer-Verlag, Berlin, 1928

BRUNNER, C.: Katgut-Infektion. Habilitationsschrift, Med. Fakultät der Univ. Zürich 1890. Bruns' Beitr. Klin. Chir., 6:98, 1890

BRUNNER, C.: Erdinfektion und Antiseptik. Hauptergebnisse einer experimentellen Untersuchung. I. Zbl. Chir., 42:569, 1915

BRUNNER, C.: Handbuch der Wundbehandlung. Monographie. Neue Deutsche Chirurgie Bd. 20, F. Enke-Verlag, Stuttgart, 1916

BRUNNER, C., SILBERSCHMIDT, W.: Untersuchungen über Keimpersistenz der Infektionserreger bei chemischer Wundantiseptik. Bestätigung und Ergänzung früherer Desinfektionsversuche. Bruns' Beitr. Klin. Chir., 140:1, 1927

BUCHANAN, J., LAMBLEY, D.G.: The advantages of wound suction drainage in general surgery. The Journ. of the Intern. Coll. of Surgeons, 34/6:701-708, 1960

BÜRKLE de la CAMP, H., HARTMANN, K.: Wunde und Wundinfektion, in: BÜRKLE de la CAMP, H., ROSTOCK, P.: Handbuch der gesamten Unfallheilkunde, 2. Aufl. I, 202, F. Enke-Verlag, Stuttgart, 1959

BUGEAC, T.H.: Boala lui Aujeszky la om si animale.
Probl. zoot. vet. Bucurști, 5:42-55, 1955

CRONE-MÜNZEBROCK, A.: Örtliche Antibioticabehandlung und ihre Auswirkungen auf die Wundheilung. Verh. Dtsch. Chir. Kongr. 1958, Langenbecks Arch. und Dtsch. Z. Chir., 289: 685, 1958

DARBYSHIRE, J.H., JENNIGS, A.R., OMAR, A.R., DAWSON, P. S., LAMONT, P.H.: Association of Adenoviruses with bovine respiratory disease. Nature (Lond.), 208:307-308, 1965

DARBYSHIRE, J.H., DAWSON, P.S., LAMONT, P.H., OSTLER, D.C., PEREIRA, M.G.: A new Adenovirus serotype of bovine origin. J. comp. Path., 75:327-330, 1965

DOTTO, C.A., MAYO, J., CABRINI, R.L., ITOIZ, M.E., CARRANZA, F.A.: Quantitative study of vascular response in irradiated spunds. Surg. Gynec. Obstet., 1970:875-878, 1970

DUNPHY, J.E.: The healing of wounds. Canad. Journ. of Surgery, 10:281-287, 1967

EISEMANN, B., SEELIG, M.G., WOMACK, N.A.: Talcum powder granuloma: a frequent and serious postoperative complication. Ann. Surg. 126:820, 1947

ENDERS, J.F., WELLER, T.H., ROBBINS, F.C.: Cultivation of the lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. Science, 109:85-87, 1949

ENDERS, J.F.: The multiplication and properties of poliomyelitis viruses in tissue cultures on human human tissue. II. Intern. Poliomyelitis Conferende, Kopenhagen, 1951

ENDERS, J.F.: General preface to studies on the cultivation of poliomyelitis viruses in tissue culture. J. Immunolog., 69:639-643, 1952

FINDLAY, G.M., Mac CALLUM, F.O.: Recurrent traumatic herpes. Lancet, 1:259-261, 1940

FINDLEY, C.W., HOWES, E.L.: The effect of edema on the tensile strength of the incised wound. Surgery, 91: 666, 1950

FOLEY, F.D., GREENAWALD, K.A., NASH, G., PRUITT, B.A.: Herpesvirus infection in burned patients. New Engl. J. Med., 282:652-656, 1970

FORRESTER, J.C., HAYES, T.L., PEASE, R.F., HUNT, T.K.:
Scanning electron microscopy of healing wounds. Nature,
221:373, 1969

FORRESTER, J.C., ZEDERFELDT, B.H., HUNT, T.K.: The tape-
closed wound - a bioengineering analysis. Journ. Surg.
Research, 9/9:537-542, 1969

FRIEDRICH, P.L.: Die aseptische Versorgung frischer
Wunden unter Mitteilung von Tierversuchen über die Aus-
keimungszeit von Infektionserregern in frischen Wunden.
Langenbecks Arch. Klin. Chir., 57:188, 1898

FUSS, H.: Möglichkeiten und Grenzen der Wundprophylaxe.
F. Enke - Verlag, Stuttgart, 1955

GALLAGHER, W.F.: Burn-wound infection with viruses. New
Engl. J. Med., 282:1272, 1970

GARDNER, M.B., RONGEY, R.W., ARNSTEIN, P., ESTES, J.D.,
SARMA, P., HUEBNER, R.J., RICKARD, C.G.: Experimental
transmission of feline fibrosarcoma to cats and dogs.
Nature, 226:807-809, 1970

v. GAZA, W.: Wundphysiologie und Wundbehandlung. Bruns'
Beitr. Klin. Chir., 142:669, 1928

HANSON, R.P.: The history of pseudorabies in the United States. Journ. Am. Vet. Med. Arch., 74:259-261, 1954

HARTLEY, J.W., HUEBNER, R.J.: Recovery of REO-viruses from wild and laboratory mice. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 108:390-395, 1961

HARTLEY, J.W., ROWE, W.P., AUSTIN, J.B.: Subtype differentiation of Reovirus type 2 strains by hemagglutination-inhibition with mouse-antisera. Virology, 16: 94-96, 1962

HARVEY, J.J.: An unidentified virus which causes the rapid production of tumors in mice. Nature, 204:1104-1105, 1964

HEGEMANN, G.: Standardmethode zur Beurteilung des Wundheilungsverlaufes. Langenbecks Arch. und Dtsch. Z. Chir., 264:168, 1950

HERNANDEZ-RICHTER, H.J., STRUCK, H.: Die Wundheilung. Theoretische und praktische Grundlagen. G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1970

HERRLICH, A., MAYR, A.: Vergleichende experimentelle Arbeiten über die "Vaccine-Kuhpocken-Viren". Arch. Hyg., 138:479-504, 1954

HERRLICH, A.: Die Pocken. Erreger, Epidemiologie und klinisches Bild. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967

HOBBS, T.R., MASCOLI, C.C.: Studies on experimental infection of weanling mice with reoviruses. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 118:847-853, 1965

HOLLE F., SONNTAG, E.: Grundriß der gesamten Chirurgie. 2 Teile. Springer - Verlag, 1960

HOUCK, J.C., FORSCHER, B.K.: Chemical biology of inflammation. Biochem. Pharmacol. Suppl. 1973:19, 1968

HUEBNER, R.J., ROWE, W.P., WARD, T.G., PARROTT, R.H., BELL, J.A.: Adenoidal-pharyngeal-conjunctival agents: a newly recognized group of common viruses of the respiratory system. New Engl. J. Med., 251:1077-1086, 1954

ITOIZ, M.E., MAYO, J., CABRINI, R.L., CARRANZY, F.A.: Histochemical study of healing wounds. J. Oral Surg., 27:641, 1969

JEANLOZ, R.W.: The nomenclature of mucopolysaccharides. Arthr. and Rheum., 3:233, 1960

KAPLAN, S.A., VATTER, A.E.: A comparison of herpes simplex and pseudorabies-viruses. Virology, 7:394-407, 1959

KAPLAN, S.A.: Herpes simplex and pseudorabies Viruses.
Springer-Verlag, Wien, 1969

KIRSCHNER, M.: Die Chemotherapie chirurgischer Infektions-
krankheiten. Chirurg, 1961:443, 1961

KLEIN, M., EARLEY, E., ZELLAT, J.: Isolation from cattle
of a virus related to human adenovirus. Proc. Soc. exp.
Biol. Med., 102:1-4, 1959

KRUPP, S., NADJAFI, A.: Über die Wirkung von Solcoseryl
auf die Wundheilung bei Zwergschweinen. Helv. Chir. Acta,
36:634-640, 1969

LEBSCHKE, M.: Klinische und experimentelle Untersuchungen
über den Wert der modernen Methoden der Wunddesinfektion.
Diss., München, 1914

LEXER, E.: Über die örtliche Behandlung der chirurgischen
wichtigen Infektionen. Ther. d. Gegenwart, 1903

LEXER, E.: Wundinfektionen. Einteilung, Wesen und Behand-
lung. Münch. Med. Wschr., 32:1241, 1937

LICHTENSTEIN, I.L., HERZIKOFF, S., SHORE, J.M., JIRON,
M.W., STUART, S., MIZUNO, L.: The dynamics of wound
healing. Surg. Gynec. Obstet., 1970:685-690, 1970

LINDER, F.: Zur pathologischen Physiologie in der Chirurgie. Langenbecks Arch. und Dtsch. Z. Chir., 273:128, 1958

LINDNER, J., HUBER, P.: Biochemische und morphologische Grundlagen der Wundheilung und ihrer Beeinflussung. Med. Welt, 24:897-911, 1973

LÖHR, W.: Wundheilung. Joh. Ambr. Barth Verlag, Leipzig, 1937

LÖFSTRÖM, B., ZEDERFELD, B.: Effects of induced hypothermia on wound healing. An experimental study in the rabbit. Acta Chir. Scand., 113:272, 1957

LYMAN, I.R., TENERY, J.H., BASSON, R.P.: Correlation between decrease in bacterial load and rate of wound healing. Surg. Gynec. Obstet., 1970:616-621, 1970

MADDEN, J.W., PEACOCK, E.P.: Studies on the biology of collagen during wound healing. Surgery, 64:288, 1968

MADDEN, J.W., SMITH, H.C.: The rate of collagen synthesis and deposition in dehiscent and resutured wounds. Surg. Gynec. Obstet., 1970:487-493, 1970

MAHNEL, H.: Experimentelle Untersuchungen über das S-Antigen und seine Antikörper beim Vaccine- und Kuhpockenvirus. Diss. München, 1955

MAHNEL, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen mit
Vaccinia. Arch. Virusforsch., 10:529-539, 1960

MAHNEL, H., BIBRACK, B.: Isolierung von Adenoviren aus
Zellkulturen von Nieren normaler Schlachtschweine. Zbl.
Bakt. I. Abt. Orig., 199:329-338, 1966

MAHNEL, H., SIEGL, C., BIBRACK, B., BACHMANN, P.A.:
Zur morphologischen Charakterisierung des Schweine-
Adeno-Virus. Zbl. Vet. Med. Reihe B, 14:483-490, 1967

MAHNEL, H.: Persönliche Mitteilungen zu neuesten
Ergebnissen, 1974

MALHERBE, H., HERWIN, R.: Seven viruses isolated from
the vervet monkey. Brit. J. exp. Path., 38:539-541,
1957

MARCHAND, F.: Der Prozeß der Wundheilung. Dtsch. Chir.,
16:187, 1901

MARPLES, M.J.: Life on the human skin. Sci. Amer. 220:
108-115, 1969

MAYR, A.: Belebte Krankheitsursachen. In FREI, W.:
Allgemeine Pathologie, 6. Aufl., 44-71, Verlag Paul
Parey, Berlin - Hamburg, 1972

MAYR, A., MAHNEL, H., MUNZ, E.: Systematisierung und Differenzierung der Pockenviren. Zbl. Vet. Med. B, 19: 69-88, 1972

MILCH, R.A.: Tensile strength of surgical wounds. J. Surg. Res., 5:377, 1965

MOLONEY, J.B.: Preliminary studies on a mouse lymphoid leukemia virus extracted from sarcoma. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 3:44, 1959

MOLONEY, J.B.: The murine leukemias. Fed. Proc., 21: 19-31, 1962

MOLONEY, J.B.: Conferende on murine leukemias. National Cancer Inst. Monograph, 22:139, 1966

NELSON, C.A., DENNIS, C.: Wound healing. Surg. Gynec. Obstet., 93:461, 1951

NEUFELD, D.: Die experimentellen Grundlagen der Wundinfektion. Zbl. Chir., 40:871, 1922

PEACOCK, E.E.: Some aspects of fibrogenesis during the healing of primary and secondary wounds. Surg. Gynec. Obstet., 115:408, 1962

POSTLETHAWAIT, R.W., SCHAUBLE, J.F., DILLON, M.L.,
MORGAN, J.: Wound healing. Surg. Gynec. Obstet., 108:
555, 1959

RAEKALLIO, J.: Histochemical demonstration of enzymatic
response to injury in experimental skin wounds. Exp.
molec. Path., 4:303-310, 1965

RAMOS-ALVAREZ, M., SABIN, A.B.: Characteristics of poliomye-
litis and other enteric viruses recovered in tissue cul-
ture from healthy american children. Proc. Soc. exp. Biol.
Med., 87:655-661, 1954

v. RATZ, S.: Fütterungsversuche mit dem Virus der infek-
tiösen Bulbärparalyse. Zschr. Inf. Krankh. Haust., 13:
1-7, 1913

RAUCH, S.: Zur Chemie der Wundheilung. Langenbecks Arch.
und Dtsch. Z. Chir., 266:448, 1950

REICH, G.: Kollagen. Steinkopff-Verlag, Dresden, 1966

RHODES, A.J., ROOYEN, C.E.: Textbook of virology. The
Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1962

RICH, A., CRICK, F.H.: Nature (Lond.), 176:915,
1955

RIEDER, W.: Gefäßmechanik und Wundheilung. Arch. Klin. Chir., 130:360, 1924

RIGGENBACH, H.: Über den Keimgehalt accidenteller Wunden. Dtsch. Z. Chir., 47:23, 1897

RITTER, A.: Jodtinktur und Tetanus. Diss. Zürich, 1916

RITTER, A.: Erfahrungen mit Catgut. Schweiz. Med. Wschr., 68:622, 1938

RITTER, A.: Catgut. Geschichtliche Entwicklung und heutiger Stand nebst neuen experimentellen Ergebnissen. Helv. Chir. Acta, Suppl. XV, 12:Fasc. 3, 1945

RITTER, A., BUESS, H.: Conrad Brunner - Sein Beitrag zur Aseptik und Antiseptik in der Wundbehandlung sowie zur Geschichte der Medizin. Basler Veröffentlichungen zur Geschichte der Medizin und der Biologie, Fasc. 23, 1968

ROBSON, M.D., HEGGERS, J.P.: Bacterial quantification of open wounds. Milit. Med., 134:19, 1969

RÖHRER, H.: Handbuch der Virusinfektionen bei Tieren. Gustav Fischer - Verlag, Jena, 1969

ROSEN, L., ABINANTI, F.R.: Natural and experimental infection of cattle with human types of reoviruses. Am. J. Hyg., 71:250, 1960

ROSEN, L.: Reoviruses in animals other than man. Ann. N. Y. Acad. Sci., 101:461-465, 1962

ROSTOCK, P.: Die Wunde. W. de Gruyter - Verlag, Berlin, 1950

SABIN, A.B.: The significance of viruses recovered from the intestinal tracts of healthy infants and children. Ann. N. Y. Acad. Sci., 66:226, 1956

SABIN, A.B.: Reoviruses. A new group of respiratory and enteric viruses formerly classified as ECHO type 10 is described. Science, 130:138-189, 1959

SAUERBRUCH, F.: Wundinfektion, Wundheilung und Ernährungsart. Münchn. Med. Wschr., 38, 1924

SANDBLOM, P.H.: The effect of injury on wound healing. Ann. Surg. 129:305, 1949

SANDBLOM, P.H., MUREN, A.: Differences between the rate of healing of wounds inflicted with short time interval cutaneous incisions. Ann. Surg., 140:449, 1954

SANDBLOM, P.H.: Wundheilungsprobleme mit Reißfestigkeitsmethoden untersucht, Langenbecks Arch. und Dtsch. Z. Chir., 287:469, 1957

SAVLOV, E.D., DUNPHY, J.E.: Mechanismus of wound healing, comparison of primary local and distant incisions. New Engl. J. Med., 250:1062, 1954

SAVLOV, E.D., DUNPHY, J.E., ANDERSON, M.A.: The healing of the disrupted and resutured wound. Surgery, 36: 362, 1954

SCHMITT, F.O., GROSS, J., HIGHBERGER, J.H.: Collagen structure considered as states of aggregation of a kinetic unit. The tropocollagen particle. Proc. nat. Acad. Sci., 40:679, 1954

SCHÖNBAUER, L.: Die Wundbehandlung, die Antisepsis und die Asepsis. Beiträge zur Geschichte der Medizin. F. Deuticke - Verlag, Wien, 1948

SCHÜTZ, W., GÖPEL, H., RÜCKER, G.: Zur Bakteriologie und Prophylaxe der Wundinfektionen. Langenbecks Arch. und Dtsch. Z. Chir., 289:136, 1958

v. SEEMEN, H.: Wundversorgung und Wundbehandlung. Vorträge aus der praktischen Chirurgie. F. Enke - Verlag, Stuttgart, 1939

STANLEY, N.F.: Reoviruses. Brit. Med. Bull., 25:150,
1967

STARKE, G., HLINAK, P.: Grundriß der Allgemeinen
Virologie. G. Fischer - Verlag, Stuttgart, 1972

STERN, H., ELEK, S.D., MILLAR, D.M.: Herpetic Whitlow:
A form of cross-infection in hospitals. Lancet, 2:
871-874, 1959.

SUSSMANN, M.D.: Effect of increased tissue traction
upon tensile strength of cutaneous incisions in rats.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 123:38, 1966

SUTER, F.A.: Der Perubalsam als Mittel zur Wundbe-
handlung. Bruns' Beitr. Klin. Chir., 53:566, 1907

TAYLOR, F.W., ZIPERMAN, H.H.: Effect of dicumarol on
wound healing. Amer. J. Surg., 80:113, 1950

TAYLOR, R.M., HURLBLUT, H.S., WORK, T.H.: Sindbis
virus, a newly recognized arthropod transmitted virus.
Amer. J. Trop. Med., 4:844-862, 1955

THIELEN, R.G.: Wundbehandlung mit Sofra-Tüll. Med.
Welt, 22:2069-2074, 1971

TIMBURY, M.C.: Notes on Medical Virology. Churchill Livingstone - Verlag, Edinburgh-London, 1971

TORSTENSON, O.L., MEYER, W.J., QUIE, P.G.: Burn - wound infection with viruses. The New Engl. J. Med., 282:1272-1273, 1970

TUNCMAN, Z.M.: La maladie d'Aujeszký observée chez l'homme. Ann. Inst. Pasteur, 60:95-98, 1938

WEISS, P.: The biological foundations of wound repair. The Harvey Lectures, 55:13-42, 1961

WHIPPLE, A.O.: The story of wound healing and wound repair. Thomas - Verlag, Springfield-Illinois, 1963

WICKMAN, K.: Studies of bacterial interference in experimental produced burns in guinea pigs. Acta Path. Microbiol. Scand., 78:15-28, 1970

WILDFÜHR, G.: Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie. G. Thieme - Verlag, Leipzig, 1961

WILLOUGHBY, D.A., SPECTOR, W.G.: Inflammation at the cellular level. Biochem. Pharmacol. Suppl., 1963:123, 1963

WOESSNER, J.F.: Biological mechanisms of collagen resorption. Treatise on Collagen II B. Academic Press, N. Y., 1968

WYSOCKI, S., OELLNERS, B., GRUSS, J.: Klinik der Wundheilungsstörungen. Melsungen Med. Mitteilungen, Bd. 47, Heft 117:287-294, 1973

A N H A N G

H. ANHANG

I. A b b i l d u n g e n

Abb. 1 zeigt als Beispiel eines der Versuchsprotokolle. In diese vorgedruckten Protokolle wurden stets folgende Einträge gemacht:

Nummer, Farbe und Gewicht des Tieres, Datum der Operation, Art der Narkose und applizierte Menge des Pharmakons, Operationsverlauf, Datum der Entnahme von Probeexzisionen sowie die Numerierung dieser Präparate, Buchstabe der Versuchsreihe, Code-Nummer des Tieres für Photographien, Mikrobiologie, Histologie etc., Art und Konzentration des Virus, mit dem die Wunden infiziert wurden, Datum der Entnahme von Wundabstrichen für mikrobiologische Untersuchungen, Datum des Tages, an dem das Tier ggf. verstarb sowie die Todesursache - jedes Tier, das bei diesen Versuchen verstarb, wurde zur Feststellung der Todesursache im patholog. Institut der Bayerischen Landesanstalt für Tierseuchenbekämpfung untersucht.

Die Eintragungen in der rechten Hälfte des Schemas betreffen die infizierten Wunden, die auf der linken Seite die Kontrollwunden. Durch verschiedene Symbole wurde der Aspekt jeder Wunde täglich eingetragen: z.B. R = Rötung, S = Schwellung, X = Wunde aufgeplatzt, + = störungsfreier Heilungsverlauf etc.

Hase Nr.: 7 Versuchsreihe: B
 Farbe: grau-braun Gew.: 3400 g Photo-Code: R/B/2
 Op. am: 4. Februar 1972 inf. mit: Pseudowut-Virus
 Markose: Nembutal: 2,0 cm³ i.v. Konzentration: 10⁴ inf. E. / ml
 Op.-Verlauf: ohne Kompl. Abstr. entn.: 6. Februar 72
 Präp. entn.: p.m. alle inf.
 Wunden u. alle Kontr.-wunden ex.: 8. Februar 1972
 Präp. Nr.: R/B/2/inf.1-5 Ursache: akutes Kreislaufvers.
 R/B/2/Kon.1-5

postop. Tag

postop. Tag

links

rechts

Kontroll-W.

inf. Wunden



0	9	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
						+	+	+	+	1	+	+	(+) (R) (i)						
						+	+	+	+	2	+	+	(-) R						
						+	+	+	+	3	(+)	+	(+) (R) (s)						
						+	+	+	+	4	+	+	(-) R (x)						
						+	+	+	+	5	+	+	(s)						
										6									

Abbildung 1

Text s.S.69

Abb. 2 zeigt die Wundverhältnisse an einem Kaninchen am ersten postoperativen Tag. Die Kontrollwunden befinden sich auf der linken Seite. In die Wunden auf der rechten Seite ist je ein Tropfen der virushaltigen Lösung eingebracht worden - in diesem Falle Pseudowut-Virus in einer Konzentration von 10^6 inf. E. / ml. Alle Wunden sind - wie beschrieben - durch zwei Einzelnähte verschlossen worden.

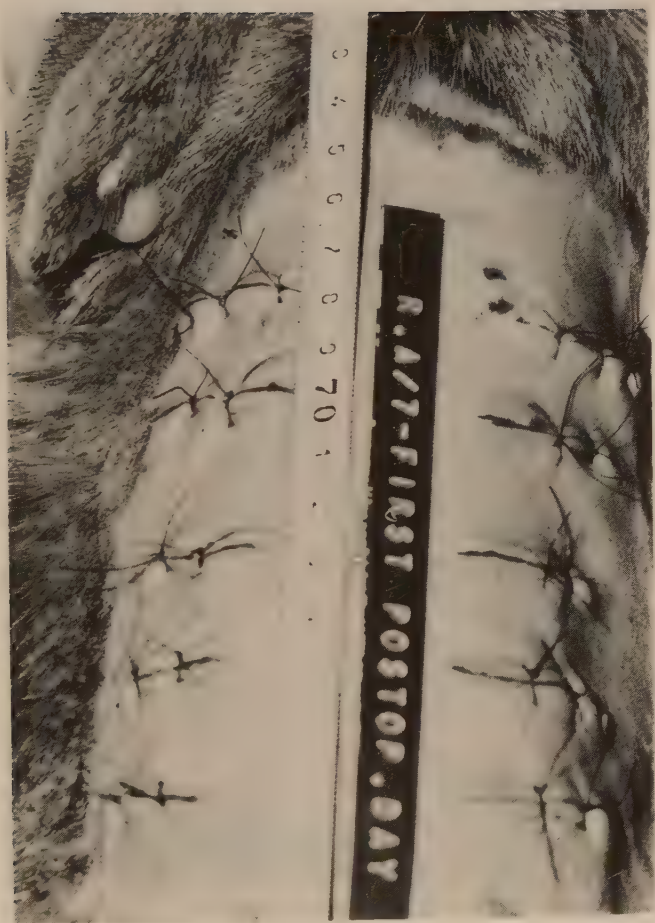


Abbildung 2

Text s.S.71

Abb. 3 zeigt die Wundverhältnisse an einem Kaninchen am dritten postoperativen Tag. Es handelt sich um dasselbe Tier wie auf Abbildung 2. Während die Kontrollwunden auf der linken Seite makroskopisch keine Zeichen gestörter Wundheilung erkennen lassen, zeigen die virusinfizierten Wunden auf der rechten Seite starke Veränderungen (s. auch Text S. 31 f.).

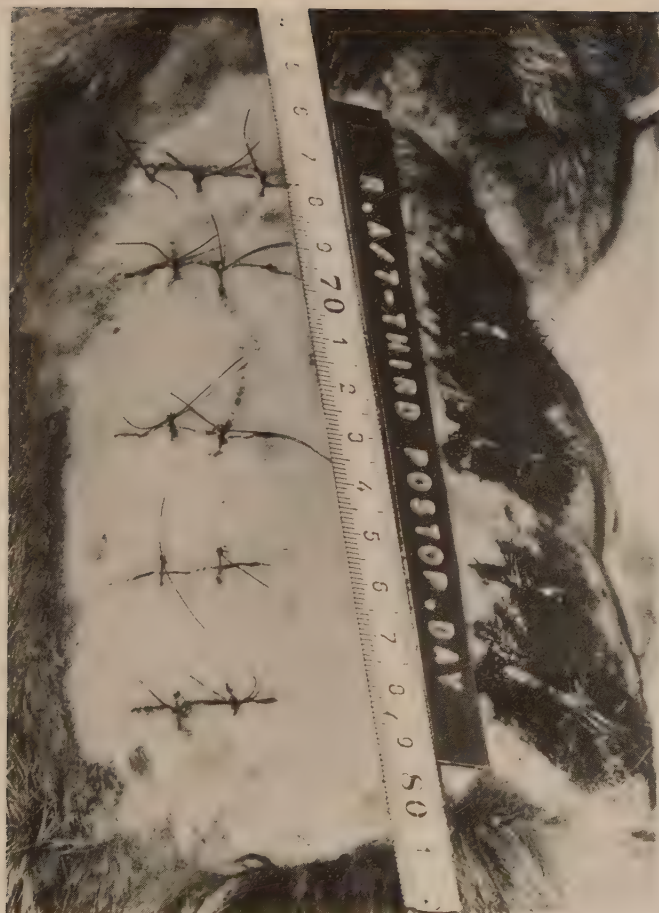


Abbildung 3

Text s.S.73

Abb. 4 zeigt die Wundverhältnisse an einem Kaninchen am dritten postoperativen Tag. Die Kontrollwunden befinden sich auf der linken Seite. In die Wunden auf der rechten Seite ist je ein Tropfen der virushaltigen Lösung eingebracht worden - in diesem Falle Pseudowut-Virus in einer Konzentration von 10^4 inf. E. / ml. Die virusinfizierten Wunden zeigen teilweise starke Veränderungen im Sinne einer gestörten Wundheilung (s. auch Text S. 31 f.)

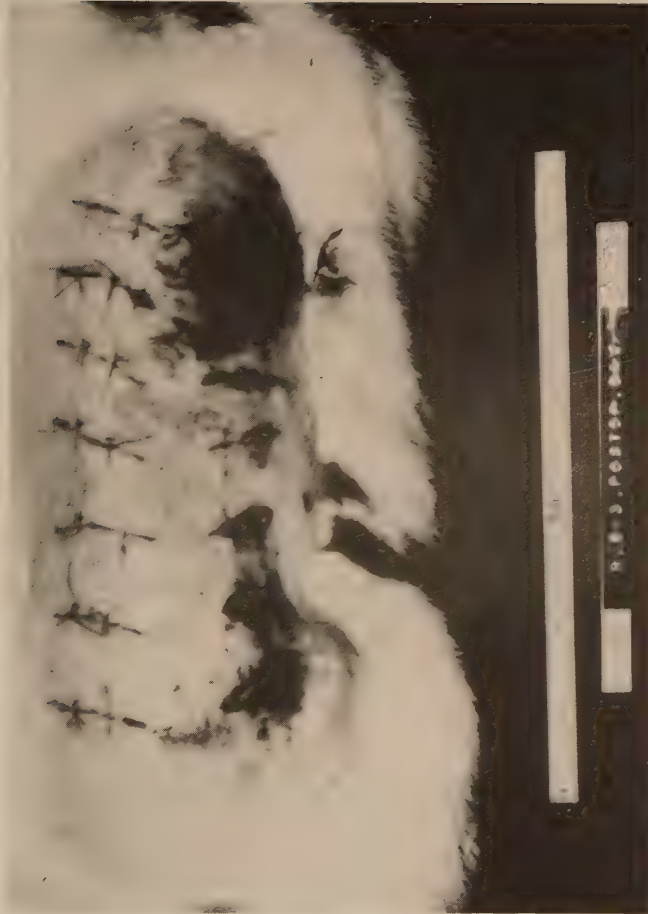


Abbildung 4

Text s.S.75

Abb. 5 (S. 78) zeigt die Abhängigkeit zwischen Konzentration der Virus-Lösung und dem Beginn sowie dem Ausmaß der Wundheilungsstörung für Pseudowut-Virus.

(s. auch Text S. 31 f.)

Abb. 6 (S. 79) zeigt die Abhängigkeit zwischen Konzentration der Viruslösung und dem Beginn sowie dem Ausmaß der Wundheilungsstörung für Vaccinia-Virus.

(s. auch Text S. 35 f.)

Abb. 7 (S. 80) zeigt gegenüberstellend die Abhängigkeit zwischen dem Ausmaß der Wundheilungsstörung und der Konzentration der Viruslösungen (Pseudowut-Virus bzw. Vaccinia-Virus). (s. auch Text S. 31 f. und S. 35 f.)

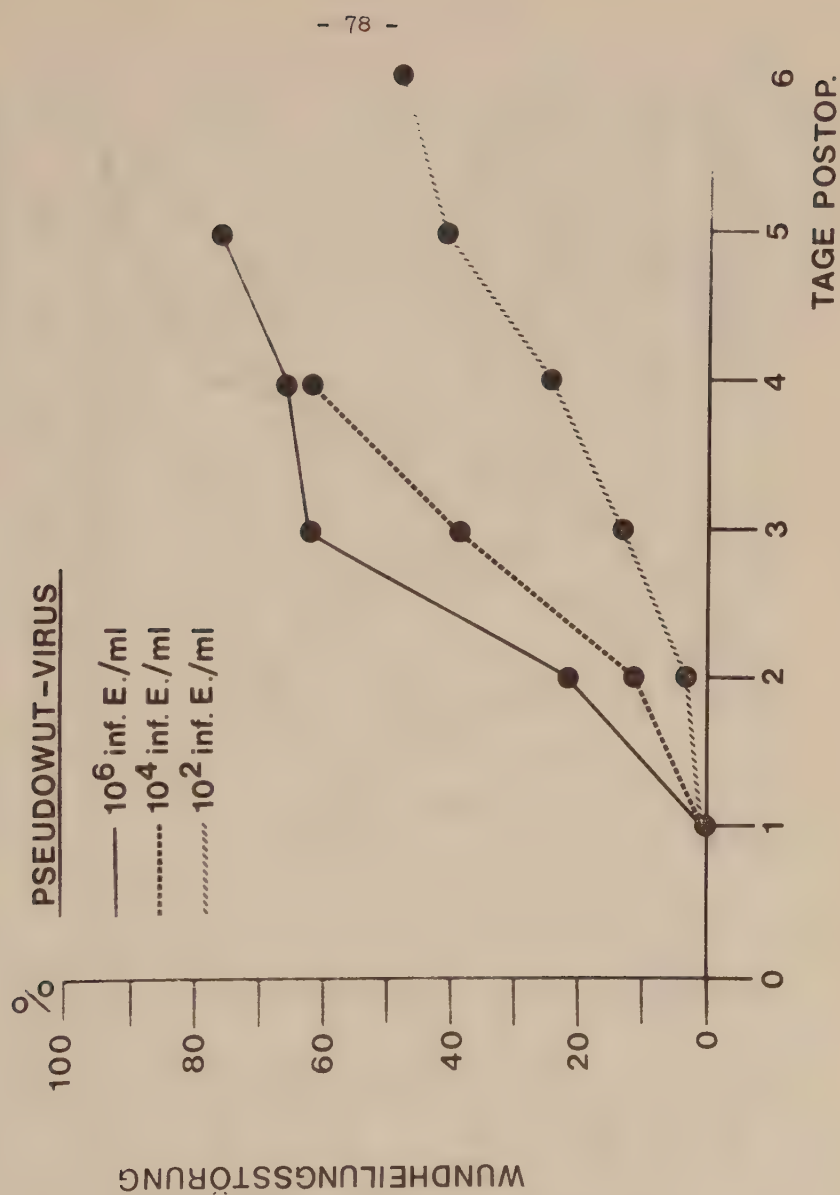


Abbildung 5

Text s.S.77

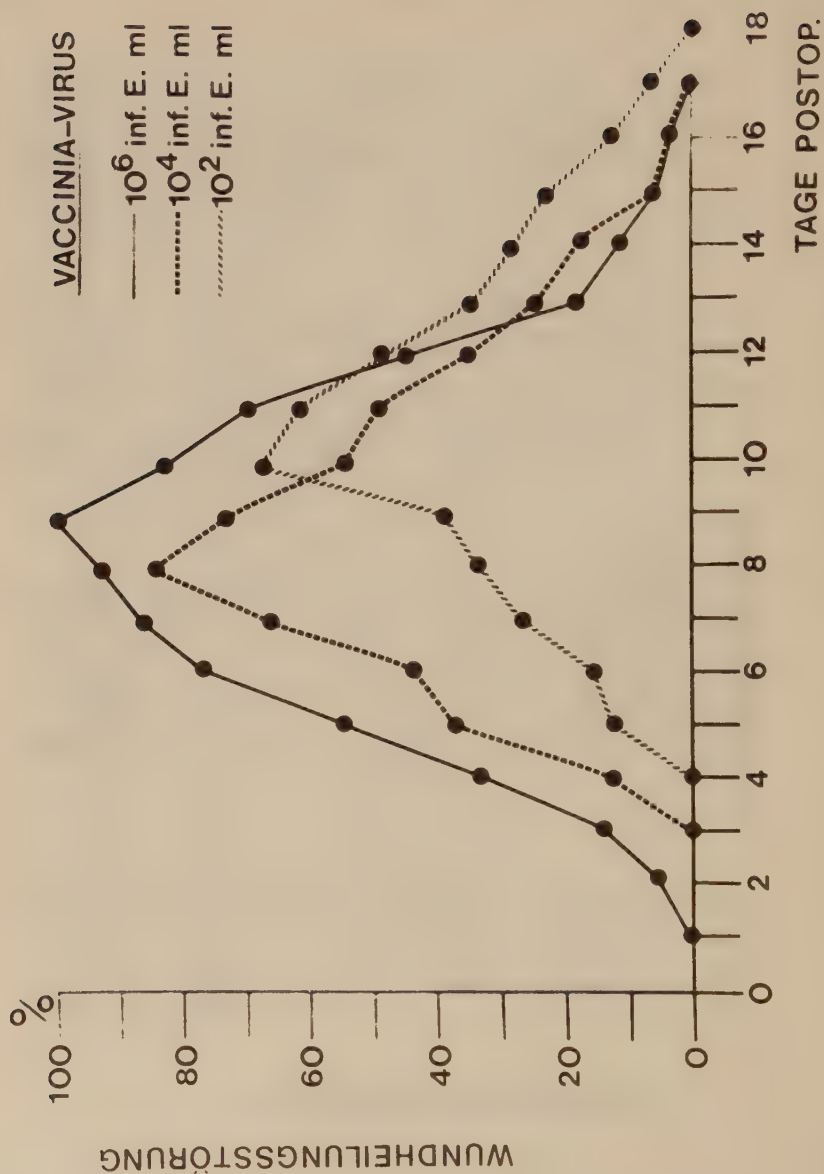


Abbildung 6

Text s. S. 77

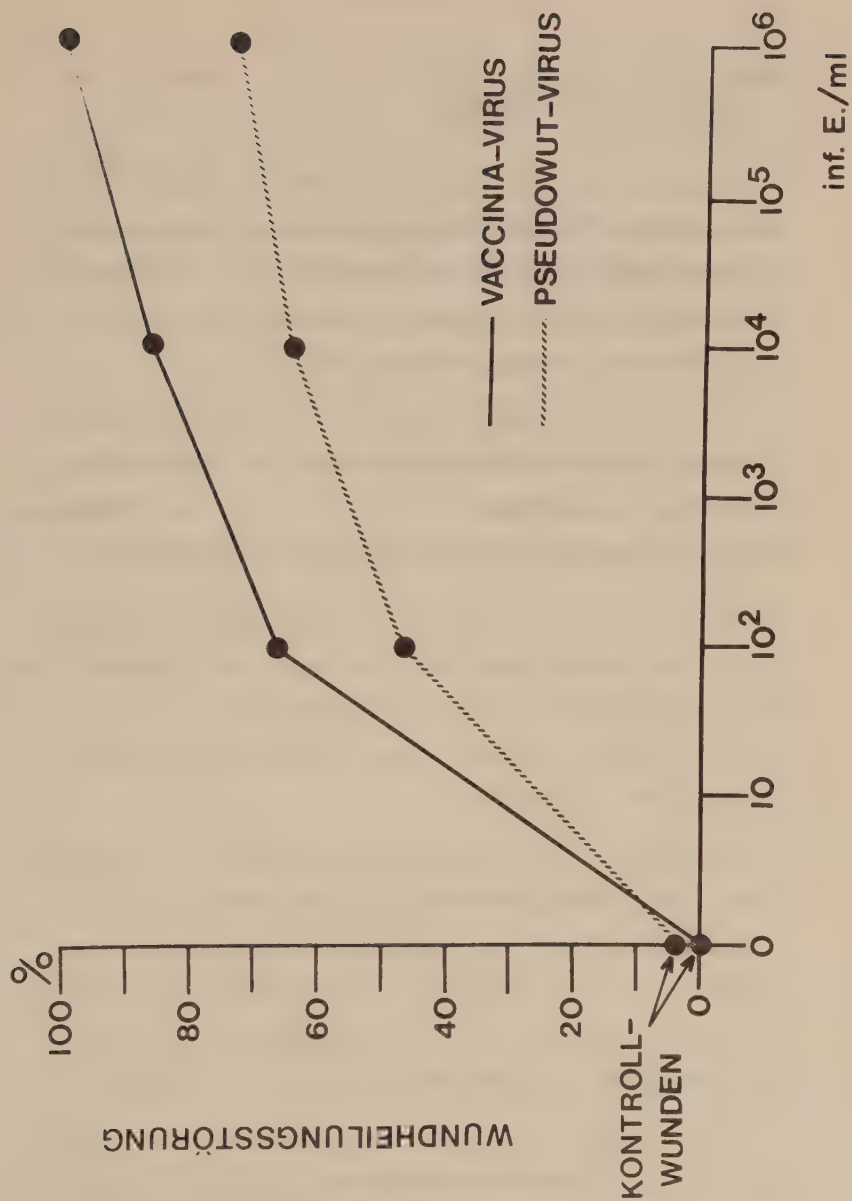


Abbildung 7

Text s.S.77

II. D a n k s a g u n g

Herrn Privatdozent Dr. W. L. Brückner danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, seine ständige Bereitschaft, mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat bei der Durchführung dieser Arbeit zur Seite zu stehen sowie für die Korrektur der Dissertation.

Ebenso bin ich Herrn Prof. Dr. F. Holle für die großzügig gewährten Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik, seine persönliche Unterstützung sowie für die Übernahme des Korreferates zu herzlichem Dank verpflichtet.

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank auch den folgenden Persönlichkeiten, die durch ihre bereitwillige und liebenswürdige Hilfe und Mitarbeit das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht haben, die sich über mehrere Fachgebiete erstreckt:

Herrn Prof. Dr. H. Mahnel vom Institut für Mikrobiologie und Infektionskrankheiten der Tiere (Direktor: Prof. Dr. A. Mayr) der Universität München für seine Beratung in allen virologischen Problemen, die großzügige Bereitstellung von Virus-Lösungen sowie für die Korrektur der virologischen Kapitel dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. G. Beck von der Bayerischen Landesanstalt für Tierseuchenbekämpfung (Direktor: Prof. Dr. G. Beck) für seine Beratung in allen tiermedizinischen Fragen und die Bereitstellung von Versuchstieren und Stallungen. Dieser Dank gilt auch allen Mitarbeitern

seines Hauses, insbesondere Dr. Schaudinn, Dr. Schmitt-diel, Dr. Stritzinger, Dr. Weidenmüller sowie selbst-verständlich auch den Tierpflegern.

Herrn Prof. Dr. C. Monti Bragadin vom Istituto di Microbiologia (Direktor: Prof. Dr. C. Monti Bragadin) der Facolta di Medicina e Chirurgia der Universität Triest für die freundliche Überlassung des Mäuse-Sarkom-Virus und seine Beratung im Hinblick auf diese Versuche.

Herrn Prof. Dr. E. W. Fonkalsrud vom Department of Pediatric Surgery (Direktor: Prof. Dr. E. W. Fonkalsrud) der UCLA, School of Medicine, Los Angeles, California, für seine Anregungen, die er zu dieser Arbeit gab.

III. Lebenslauf

Am 20. August 1948 wurde ich, Hans Jürgen Lewitzka, als Sohn des Oberstleutnants Otto Lewitzka und seiner Ehefrau Edith Lewitzka, geb. Kalisch, in Garmisch-Partenkirchen geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule an der Oselstraße in München Pasing, anschließend das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium des staatlichen Max-Planck-Gymnasiums in München, an dem ich im Juli 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung meines Krankenpflagedienstes am Kreiskrankenhaus München Pasing begann ich im Winter-Semester 1968/69 das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Hier bestand ich im Oktober 1969 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Juli 1971 die Ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1974 die Ärztliche Prüfung.

An dieser Dissertationsarbeit arbeitete ich von 1971 bis 1974. Einige Teilergebnisse der vorliegenden Untersuchungen konnten in zwei Publikationen (Surgical Forum des ACS, Chicago, 1972 bzw. Münchn. Med. Wschr., Heft 18, 1974) sowie in zwei Vorträgen (23. Kongreß des American College of Surgeons in San Francisco, Oktober 1972 bzw. Symposium über Wundheilung und Wundverschluß in Kassel, Februar 1973) mitgeteilt werden.

